FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N° 130

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Gérard SAIMOT

né le 18 novembre 1940 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 24 février 1970

RETENTIONS HYDRIQUES INAPPROPRIEES AU COURS D'AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Président : M. V. VIC-DUPONT, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - Paris XIXe

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Gérard SAIMOT

né le 18 novembre 1940 à PARIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 24 février 1970

RETENTIONS HYDRIQUES INAPPROPRIEES AU COURS D'AFFECTIONS NEUROLOGIQUES

Président : M. V. VIC-DUPONT, Professeur

COPEDITH, 70, rue de Flandre - Paris XIXe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents,

A tous ceux qui me sont chers.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544316_0094

à B. B.

A Monsieur le Professeur VIC-DUPONT

Professeur de Clinique de
Réanimation Médicale.

Hôpital Claude Bernard

Qui nous fait le grand honneur de
présider cette thèse.
En très respectueux hommage.

A Monsieur le Professeur Pierre MOLLARET,
Directeur Général de l'Institut de Médecine
et d'Epidémiologie Africaine - Hôpital Claude
Bernard,

dont l'aide et les conseils nous
sont précieux,

qu'il trouve ici l'expression de
notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur Jean-Jacques POCIDALO

Directeur de Recherche à
l'Institut National de la Santé et
de la Recherche Médicale,

Qui a inspiré cette thèse,
En gage de fidèle amitié.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

Docteur J. P. CALVET
Professeur R. HOUDART
Professeur G. RICHET
Professeur M. GAULTIER

Internat :

Professeur J. LE BEAU
Professeur R. WORMS
Professeur P. MOLLARET
Professeur R. HOUDART
Professeur M. DEPARIS
Professeur V. DUPONT
Professeur F. SIGUIER

A tous mes amis de l'Hôpital Claude Bernard

" LA CREATION DE CLASSES EST UNE OPERATION
PUREMENT INTELLECTUELLE, ET IL IMPORTE
PEU QU'IL S'AGISSE D'OBJETS REELS OU IMAGINAIRES"

LEWIS CAROLL.
(Logique sans peine).

C'est le mérite de W. B. SCHWARTZ et coll. d'avoir identifié en 1957 un syndrome biologique fait d'une hyponatrémie avec conservation d'une natriurèse importante sans étiologie rénale ou surrénale manifeste et de l'avoir attribué à une perturbation primitive du métabolisme de l'eau, et non de celui du sodium.

Ces auteurs ont émis, pour expliquer le syndrome hyponatrémique, l'hypothèse d'un phénomène d'antidiurèse entretenue par une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (vasopressine, H. A. D.). A la suite de ces travaux qui venaient d'ailleurs éclairer d'un jour nouveau des faits observés de longue date, on a assisté à une floraison de publications rapportant l'existence d'un tel syndrome au cours d'affections très variées.

Si l'on a pu ainsi donner à ce syndrome biologique la valeur d'un modèle particulièrement précieux pour tenter d'expliquer un certain nombre de faits observés en clinique, il faut souligner que beaucoup d'obscurités persistent, expliquées en partie par la méconnaissance ou l'on est de l'existence et ou du rôle de certains mécanismes rénaux de la régulation du métabolisme du sodium ; en partie également par l'absence (au moins en technique courante) de moyens de mesure directe des concentrations plasmatiques d'hormone antidiurétique, d'ou l'impossibilité d'apprécier son taux de libération, ses variations sous l'influence de divers facteurs physiologiques ou pathologiques. D'autre part, la situation même de l'hormone antidiurétique comporte un certain nombre d'incertitudes : à la croisée de l'osmo-régulation et de la volo-régulation (46), sa mise en action se fait sous l'influence de divers paramètres qui peuvent interférer entre eux et avec d'autres systèmes maintenant l'équilibre hydro-sodé (47).

Ces difficultés se retrouvent en pathologie, ou l'on renonce rarement à la tentation d'identifier un ensemble de symptômes cliniques et / ou biologiques à un défaut "mécanique" précis. De ce qui a été décrit et de ce que nous avons pu observer, il faut retenir que les malades se présentent dans une ambiance très différente selon :

I - Qu'il s'agit de sujets entrant dans le cadre de ce qu'il est convenu d'appeler syndromes de SCHWARTZ-BARTTER : syndromes paranéoplasiques ou la preuve d'une secrétion ectopique de matériel antidiurétique par la tumeur elle-même est apportée de façon quasi certaine. Dans ces cas le tableau reproduit exactement et dans toute leur ampleur les anomalies biologiques provoquées par une hypersécrétion incontrôlée et entièrement autonome d'hormone antidiurétique. De tels malades sont, en quelque sorte, de véritables "modèles expérimentaux" : des études dynamiques sont alors possibles et souhaitables, du fait du caractère prolongé des désordres présentés..

II - Ou bien de ce que nous dénommerons "rétentions hydriques inappropriées", à propos desquelles il apparaît nécessaire de souligner les points suivants :

- à l'instar du syndrome décrit par Schwartz et coll. ces états sont certainement liés à une secrétion inappropriée d'H. A. D. ou sont, si l'on préfère des états d'antidiurèse inadaptée (au moins à la situation osmolaire) ; leur traduction biologique se calque donc quasi complètement sur celle de ce syndrome.

- toutefois leur genèse fait intervenir des mécanismes disparates, impliquant des anomalies "fonctionnelles" multiples et sans doute variables d'un cas à l'autre, oblets d'hypothèses fragmentaires rendant illusoires les tentatives nosologiques. Aussi bien l'usage que nous faisons du terme inapproprié tend uniquement à reconnaître un état de fait et n'implique pas d'idée pathogénique précise ; il concerne sensiblement les mêmes cas que ceux groupés sous les étiquettes de pseudo-syndrome de Schwartz-Bartter(27) ou une partie de ceux que l'on dénomme hypervasopressinismes liés à une atteinte de l'appareil régulateur (28).

- Le contexte clinique est ici particulier :

- il s'agit de sujets atteints d'affections très variées, mais d'expression essentiellement neurologique : les signes observés peuvent donc être en fait, au moins pour une partie d'entre eux; le résultat de l'intrication des effets de l'excès d'hormone antidiurétique et de l'affection qui lui a donné naissance : l'association d'une hyponatrémie et de manifestations neuro-psychiques allant parfois jusqu'aux troubles de conscience les plus graves est au centre de notre propos.

- une grande partie d'entre eux sont atteints d'une maladie sévère, à début généralement brutal, d'évolution aigue, requérant souvent le secours des techniques de réanimation neuro-respiratoires. Les explorations biologiques chez de tels malades auront donc avant tout un intérêt pratique immédiat, l'important étant de recon-

naître le caractère dilutionnel des désordres auxquels on est confronté et de savoir les attribuer à un état d'antidiurèse inapproprié ; c'est-à-dire les différencier des autres états de dilution.

- enfin, ces états d'antidiurèse sont souvent transitoires, disparaissant après l'institution de mesures adéquates, ou sont véritablement passagers.

Ce n'est que dans quelques circonstances privilégiées que l'on pourra obtenir un bilan complet comportant des épreuves dynamiques.

° ° °

Après avoir rappelé l'expression clinique et biologique des états de rétention hydrique inappropriée, la manière de les rattacher l'une à l'autre, nous rapporterons quelques observations qui nous permettrons de discuter certains points diagnostiques ou physio-pathologiques .

° ° °

PARMI LES ETATS D'HYPONATREMIE, UNE PLACE DOIT ETRE FAITE AUX RETENTIONS HYDRIQUES INAPPROPRIEES, ETATS DEFINIS PAR UNE HYPONATREMIE DE DEGRE VARIABLE, SURVENANT EN L'ABSENCE RECONNUE :

- D'ANOMALIES DU REGIME HYDRO-SODE,
- DE DESHYDRATATION EXTRA-CELLULAIRE,
- DE TOUS SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES D'INSUFFISANCE RENALE OU SURRENALE.

BILANS ET PESEES RIGOUREUX SONT INDISPENSABLES, CAR ILS DONNENT TOUTE LEUR VALEUR :

- D'UNE PART, A L'EXISTENCE D'UN DEFAUT DE CONSERVATION RENALE OU SODIUM : LA NATRIURESE EST MAINTENUE OU AUGMENTEE,

- D'AUTRE PART, A LA PERSISTANCE D'UNE CONCENTRATION DES URINES FACE A L'HYPO-OSMALITE-PLASMATIQUE : DESORDRE FONDAMENTAL, CAR IL PROUVE L'EXISTENCE D'UN ETAT D'ACTIVITE ANTIDIURETIQUE, DE CE FAIT MEME INAPPROPRIE.

° ° °

I

Dans tous les cas, l'expression clinique des rétentions hydriques inappropriées traduit une intoxication par l'eau, c'est-à-dire une augmentation du pourcentage d'hydratation intracellulaire. Il s'agit d'un trouble avant tout osmotique : la règle d'isotonie entre les divers secteurs hydriques de l'organisme veut que toute perturbation dans la tonicité d'un de ces milieux entraîne un mouvement d'eau pour rétablir l'égalité osmotique ; lorsqu'à un bilan hydrique positif s'associe un bilan sodé négatif, toutes les conditions d'un tel phénomène sont réunies.

L'intoxication par l'eau est facilement reproductible chez l'animal ; on peut ainsi étudier ses effets sur le parenchyme cérébral, longtemps considéré extrêmement sensible aux perturbations hydriques, véritable "osmomètre" de l'organisme pour certains (1). En réalité, il faut grandement nuancer cette opinion, car les travaux récents (2, 3) ayant trait à l'oedème cérébral osmotique montrent :

- que s'il est certes proportionnel à la charge hydrique, il est moins intense, exprimé en augmentation de volume tissulaire, que ne le sont les oedèmes hépatiques et musculaires, dans les mêmes conditions :

- qu'il ne s'agit pas d'un phénomène purement passif, puisque les modifications des fluides intra-cellulaires cérébraux, lors d'une intoxication par l'eau, n'atteignent approximativement que 60% de celles qu'entraînerait une diffusion simple .

Le cerveau semble par conséquent protégé dans une certaine mesure des variations osmotiques par un mécanisme spécifique qui reste à préciser :

- modifications des concentrations d'amino-acides intracellulaires, peut-être par synthèse de molécules de grande taille, hypothèse évoquée (3) par analogie avec le comportement cellulaire d'amphibiens en milieu hyperosmolaire (4) ;

- modifications des concentrations d'électrolytes intracellulaires : les résultats expérimentaux sont assez divergents en cette

matière ; soit perte d'électrolytes, soit variation de leur pouvoir osmotique efficace.

Un point paraît établi : lorsque les variations d'osmolalité sont entretenues, le volume liquidien intra-cellulaire est plus proche de la normale que lorsqu'elles sont purement aigues (5).

Chez l'homme, par contre, qu'il s'agisse d'ingestion massive d'eau par des volontaires ou d'injection d'HAD (6) à des sujets en régime hydrique libre, la symptomatologie nerveuse de l'intoxication par l'eau n'a pas été reproduite. Aussi doit-on se référer aux circonstances pathologiques pouvant s'accompagner d'un tel désordre pour en définir les principaux termes. Les circonstances dans lesquelles peut s'observer une intoxication par l'eau sont multiples:

1) Certaines de ces situations sont très éloignées des rétentions hydriques inappropriées, car elles dépendent primitivement d'une anomalie rénale organique. Elles ont cependant l'intérêt de bien mettre en évidence le rôle des apports dans la genèse de l'hyponatrémie dilutionnelle et de ses conséquences cliniques ; tous ces états exposent en effet aux manifestations neurologiques de l'intoxication par l'eau ;

- ainsi les insuffisances rénales aigues avec oligo-anurie lorsque les apports sont insuffisamment limités (c'est parfois une tentative malheureuse de diurèse forcée). Les épurations extra-rénales : dialyse péritonéale soustrayant trop de sodium et laissant en place trop d'eau ; soustractions uréiques trop rapides lors d'une séance de rein artificiel (7), provoquent en quelques heures une hyperhydratation cellulaire, source de crises convulsives brutales ;

- des accidents neurologiques majeurs (délires hallucinatoires, crises , comas) ont été décrits (8) lors des modifications rapides de l'équilibre hydro-électrolytique chez des insuffisants rénaux chroniques soumis à une épreuve de dilution, une cure de diurèse ou lorsqu'une thérapeutique active commence à effacer les désordres biologiques.

2) Dans d'autres cas, il existe une anomalie endocrinienne retentissant sur l'élimination rénale de l'eau :

- en premier lieu, les insuffisances surrénales, car la déplétion sodée ne s'y accompagne pas toujours d'une déshydratation, exposant donc aux accidents de surcharge, par exemple lors d'une épreuve de Robinson, réputée justement dangereuse ;

- au cours du myxoedème, l'apparition de troubles psychiques signe souvent une rétention d'eau, qui a fait invoquer une sécrétion inappropriée d'HAD (9) mais qui n'est pas seule en cause, puisque, comme on l'a précisé (10), tout se conjugue au cours de cette affection pour créer des anomalies de la fonction rénale favorisant une intoxication par l'eau.

3) Au cours des déplétions hydro-sodées, il existe une anomalie de l'excrétion de l'eau qui expose, lors de l'ingestion ou de la perfusion de liquides hypotoniques, à leur rétention partielle et au développement d'une hyponatrémie sévère : des manifestations d'hyperhydratation intra-cellulaire peuvent alors s'associer ou prendre le pas sur celles de l'hypovolémie. Ces faits expliquent les intoxications par l'eau observées pendant la compensation des pertes dues aux vomissements, aux diarrhées, aux fistules digestives. Certains auteurs ont décrit (11) des convulsions généralisées ou localisées à la suite d'une déshydratation aigue succédant à une administration accidentelle de ClNa ; mais elles ne survenaient que lorsque sous l'effet du traitement les concentrations retournaient à la normale, c'est-à-dire au moment où l'eau regagne brutalement le secteur cellulaire, réalisant une véritable intoxication par l'eau. De tels faits ont d'ailleurs été reproduite expérimentalement (12).

4) Particulièrement intéressantes à considérer sont les anomalies apparaissant en présence d'une fonction rénale normale, dans les conditions suivantes :

- polydipsies psychogènes, observées occasionnellement chez des malades psychiatriques (13) : un syndrome virtuellement identique à celui décrit lors des sécrétions inappropriées d'HAD peut être provoqué par l'ingestion de plus d'eau que le rein ne peut en éliminer, c'est-à-dire 25 ml/mn. Dans ces conditions, l'expansion des fluides extracellulaires conduit à des hyponatrémies extrêmes (14). De manière caractéristique, l'urine est diluée au maximum (1001-1003) ; ce qui démontre de façon non équivoque que c'est l'ingestion d'eau qui est en cause plutôt qu'une secrétion non adaptée d'HAD. Chez ces sujets d'autres facteurs peuvent entraîner une telle secrétion (anxiété), l'osmolalité urinaire minimale n'est alors pas atteinte (15) et le risque d'intoxication par l'eau est augmenté d'autant.

- des phénomènes analogues ont été rapportés chez des nourrissons suralimentés (16) et lors d'irrigations urétrales (17) et de lavements trop abondants (18).

- le syndrome de Schwartz-Bartter est, bien entendu, le modèle même des rétentions hydriques inappropriées : le caractère autonome de la secrétion hormonale, libérée de toute influence physiologique régulatrice, rend exemplaires ses manifestations biologiques

et cliniques. C'est ainsi que la moitié des cas rapportés comportent des troubles psychiques, souvent révélateurs. C'est là un signe très précieux d'intoxication par l'eau, en somme précoce et bénin ; au cours du syndrome de Schwartz les altérations neurologiques sévères sont d'ailleurs assez rares (en dehors d'apports excessifs), c'est mettre en évidence l'importance du paramètre "vitesse de constitution" de la rétention dans la genèse de ces altérations.

- on peut encore observer des hyponatrémies de dilution dans les suites de chirurgie supra-hypophysaire (19), par surcompensation hormonale à l'interphase d'un diabète insipide triphasique, qui expose d'ailleurs spontanément aux conséquences d'une hyperactivité HAD rapportée à la nécrose d'une post-hypophyse laissée en place et privée de ses vaisseaux (en admettant, ce qui reste aléatoire, que la libération hormonale se fasse progressivement).

- enfin, de plus en plus fréquemment rapportées (20) : les intoxications par l'eau observées chez des femmes enceintes soumises à un déclenchement du travail par perfusions d'ocytocine. Un excès d'apports s'associe alors à l'effet antidiurétique du produit, réalisant un modèle quasi-expérimental de sécrétion inappropriée d'HAD. Les manifestations neurologiques y sont sévères (coma, crises convulsives) pour deux raisons :

. il existe au cours de la grossesse normale une rétention d'eau qui atteint 5 à 6 litres et joue ici un rôle favorisant ;

. les quantités de liquide et d'ocytocine perfusées sont très importantes : respectivement de 200 à 470 mlH et plus de 45 mU/mn, taux à partir duquel l'activité antidiurétique de l'ocytocine est équivalente à celle de la vasopressine.

II

— —

Ainsi, si l'on se réfère aux situations précédentes, les rétentions hydriques inappropriées exposent à toutes les manifestations cliniques de l'intoxication par l'eau. Il est certes préférable d'intervenir avant que des désordres majeurs ne se soient installés :

- encore faut-il souligner que les signes dits précoces ne sont pas des signes "révélateurs" au sens strict du terme, mais qu'ils sont déjà l'expression d'un trouble bien établi ;

- et que les altérations neurologiques sévères ne se rencontrent que dans les cas extrêmes où l'on a ignoré, voire mal interprété le symptôme hyponatrémique et administré ou maintenu un régime hydrique devenu intempestif (21).

LES SYMPTOMES seront ici classés en deux groupes : extra-neurologiques, puis neurologiques proprement dits. Ceci répond de manière évidemment approximative à leur ordre d'apparition, tant il est vrai que certains signes du premier groupe sont ; soit tardifs, soit ne prennent toute leur valeur qu'à la survenue de symptômes nerveux et qu'à l'inverse, certains de ces derniers sont "précoces" :

- absence de soif et dégoût de l'eau sont des signes classiques, précoces ; expression logique de la perturbation fondamentale, mais d'interprétation bien délicate : ils n'ont de valeur que chez un sujet parfaitement conscient. Dans ces conditions, ils contribuent à affirmer l'hyperhydratation (mieux, l'hypo-osmolalité), ou au moins l'absence de déshydratation, surtout s'il s'agit de malades fébriles et polypnéiques, en sachant toutefois que dans ce cas, la soif peut être remplacée par un légitime désir d'humidification des lèvres et de la langue ;

- les troubles digestifs, également précoces, risquent d'être attribués à l'affection causale : anorexie, nausées, vomissements, diarrhées aqueuses ont la valeur de pertes liquidiennes extra-rénales, mais peuvent en retour aggraver les désordres hydro-électrolytiques préexistants. L'hypersalivation fréquente a parfois la même signification.

Tous ces signes sont retrouvés à l'examen ou, pour certains d'entre eux, à l'interrogatoire du malade ou de son entourage ; ils précèdent et accompagnent les signes neurologiques.

a) Les premiers à apparaître, en règle générale, sont les troubles psychiques : discrets au début, simple modification de la personnalité à nuance dépressive, qui s'associe vite à une défaillance des facultés intellectuelles, puis confusion mentale avec désorientation et somnolence passagèrement entrecoupée de bouffées délirantes, d'agitation et d'agressivité, avant que ne s'installent obnubilation et coma.

b) Les céphalées fréquentes et précoces ont typiquement les caractères de celles de l'hypertension intracrânienne : pulsatiles, permanentes, résistantes aux antalgiques, bitemporales ou à maximum rétro-orbitaire. Une exacerbation annonce la survenue des phénomènes comitiaux. On peut noter dans le même cadre : des vomissements (qui ont une double appartenance pathogénique dans l'intoxication par l'eau), des troubles de la vision (diplopie, flou visuel, amaurose) avec anomalies du fond d'oeil (aspect succulent de la papille ou oedème véritable) ; épisodes hypertensifs et bradycardie sont possibles.

c) Les phénomènes comitiaux sont remarquablement fréquents, tant expérimentalement que cliniquement. Il existe certainement une corrélation entre les variations de volume dues à l'hyperhydratation intra-cellulaire et les crises comitiales : certains auteurs (3) estiment que l'incidence des crises n'est pas fonction linéaire de la sévérité de l'intoxication par l'eau, mais que leur fréquence et leur intensité augmentent géométriquement lorsque la teneur en eau du tissu cérébral augmente arithmétiquement. Le mécanisme par lequel les modifications hydriques entraînent les crises n'est pas connu : on pourrait penser que l'oedème augmente la pression intra-crânienne, réduisant d'autant le débit sanguin cérébral ; mais, d'une part les mesures de débit dans ces circonstances sont sujettes à caution, d'autre part des études menées en maintenant à sa valeur normale la pression cisternale du L. C. R. n'ont pas démontré que la fréquence des crises soit moindre dans ces conditions (22). La décharge neuronale entraînant une crise dépend des concentrations intra et extracellulaires du potassium ; lorsque le rapport Ki/Ke est élevé, il favorise la stabilité électrique de la membrane (23). Il est intéressant de noter à ce propos que lors de la réhydratation d'états hypertoniques chroniques expérimentaux (12), le niveau moyen de potassium dans toutes les régions du cerveau fut trouvé plus élevé chez les animaux n'ayant pas présenté de crises ; mais encore faudrait-il prouver qu'il s'agit bien du potassium intra-cellulaire et préciser sa répartition entre neurones et glie ; d'autant que l'on a montré que la crise elle-même entraîne une sortie de cet ion vers les espaces extra-cellulaires (24). Ajoutons qu'il est possible que les modifications électrolytiques soient localisées à certains points du parenchy-

me nerveux, d'ailleurs l'enregistrement par électrodes de stéréotaxie a montré des décharges limitées en certains points du cerveau (12).

Les convulsions peuvent être le premier symptôme de l'intoxication par l'eau (25) : il s'agit de crises généralisées ou focalisées . Les sujets à seuil convulsif bas soit constitutionnellement, soit du fait de leur maladie, y sont particulièrement exposés. Ces crises représentent en elles-mêmes une étiologie possible des troubles de conscience, surtout si elles prennent l'allure d'un état de mal, mettant alors en jeu le pronostic vital. L'E. E. G. peut montrer une accentuation des signes propres à l'affection sous-jacente, ou des altérations non spécifiques telles celles qu'on rencontre à l'occasion de divers troubles d'origine métabolique, c'est-à-dire des signes symétriques de surcharge lente (26).

d) Les signes focaux sont peut-être liés aux effets ischémiques de l'hyperpression sur les structures vasculaires, surtout dans les zones mal irriguées (25). On peut ainsi relever : hémiplégies, signes irritatifs pyramidaux, aphasie, ataxie, signes bulbaires et pseudo-bulbaires, abolition des réflexes. L'asthénie intense et les crampes, très classiques, seront classées dans ce groupe. Le terme ultime de ces désordres est, rappelons-le, un état de grande obnubilation précédant de peu coma et troubles respiratoires (hyperventilation).

L'intensité des signes observés dépend pour beaucoup du degré d'hyperhydratation cellulaire et partant, de celui de l'hypo-osmolalité plasmatique. Par conséquent, la traduction neurologique des rétentions hydriques inappropriées n'apparaîtra qu'à partir d'un certain stade, marqué par le chiffre de la natrémie : au-dessus de 120 mEq/l il n'existe souvent pas de manifestations cliniques (ceci explique que ces états soient habituellement classés dans le cadre des hyponatrémies asymptomatiques) ; c'est au-dessous de 120 mEq mEq/l que l'on note les troubles digestifs et les premiers troubles psychiques, enfin, au-dessous de 110 mEq/l, des désordres graves sont habituels (crises, signes focaux, coma).

Cette échelle n'a que la valeur d'un schéma, et est surtout valable pour les processus lentement installés (syndrome de S. B.). En pratique, pour ce qui est des rétentions hydriques inappropriées, il est plus important de considérer :

- le terrain (âge, état vasculaire, affection en cours) ;
- la vitesse de constitution de la rétention, car il est évident que les malades qui développent lentement une hyponatrémie ont moins d'altérations neurologiques que ceux qui la développent rapidement ;

- la coïncidence entre l'apparition des symptômes et une brusque variation de l'équilibre hydro-sodé ; le caractère fluctuant de ces symptômes est d'ailleurs un élément diagnostique important.

° ° °

III

ASPECT BIOLOGIQUE DES RETENTIONS HYDRIQUES INAPPROPRIEES

— —

Placer dans son contexte exact une hyponatrémie de ce type, qu'elle soit isolée ou accompagnée de manifestations neurologiques, conduit d'abord à des mesures diététiques qui ont, de plus, dans le premier cas, un rôle préventif.

a) Etablir la "réalité" de cette hyponatrémie est surtout théorique, puisque cela consiste à écarter , d'une part l'accumulation de solutés peu ou pas diffusibles dans le secteur plasmatique (grandes hyperglycémies, mannitol), d'autre part les pseudo-hyponatrémies des hyperprotéinémies et lipémies.

b) Le sodium, responsable quasi-unique de l'osmolalité extra-cellulaire règle la répartition de l'eau de part et d'autre de la membrane : une baisse de sa concentration est toujours l'indice d'un profond désordre, mais ce chiffre n'a qu'une valeur relative et ne permet pas d'apprécier capital et distribution sodée. Théoriquement donc, la découverte d'une hyponatrémie devrait avoir pour corollaire une série d'examens destinés à préciser la répartition de l'eau et du sodium dans l'organisme (29), surtout en cas d'antidiurèse possible, mais les techniques isotopiques utilisées dans ce but voient leur intérêt limité par "la difficulté de les établir dans le domaine de la routine " (30) et d'ailleurs les résultats obtenus dans le syndrome de Schwartz sont décevants (l'augmentation de l'eau totale et de l'eau extra-cellulaire reflet de l'hypersecrétion d'HAD n'est pas constante) et parfois même contradictoires (31).

c) On peut cependant préciser la signification de cette hyponatrémie au vu d'éléments simples permettant de juger de l'état d'hydratation extra-cellulaire au même instant :

- se substituant aux études isotopiques, les signes cliniques autorisent parfois à affirmer une normo- ou une hyperhydratation extra cellulaire, et presque toujours prouvent l'absence de déshydratation. L'augmentation de poids est ici d'une extrême importance pratique

et théorique ; elle doit être interprétée en fonction de l'existence ou non de fièvre et de troubles digestifs, du type et de la quantité des apports liquidiens, enfin du poids antérieur à la maladie. Il est souvent difficile, au premier examen d'un tel malade, d'accorder au chiffre du poids une valeur formelle, d'autant qu'on ne peut pas toujours l'obtenir en réanimation (coma, ventilation artificielle), mais une absence d'amaigrissement a la même valeur chez ce sujet fébrile, dénutri, alimenté par voie veineuse, atteint d'une affection sévère. L'examen peut noter une infiltration cutanée élastique réalisant parfois une bouffissure de la face assez prononcée pour frapper l'entourage. Les oedèmes sont exceptionnels, et ce n'est pas surprenant, car si l'on se réfère à l'insuffisance cardiaque ou aux syndromes néphrotiques, on constate que la rétention de 3 ou 4 litres de liquides, même s'ils se répartissent exclusivement dans le secteur extra-cellulaire, ne produit pas d'oedèmes détectables. On peut aussi observer une moiteur et une teinte rosée des téguments qui s'oppose à la pâleur et à la froideur de ceux du déshydraté.

- tous ces signes peuvent manquer, mais l'absence de déshydratation est encore prouvée par les signes habituels : pas de pli, pas de diminution de tension des globes oculaires, humidité normale des muqueuses ont autant, sinon plus de signification. De surcroît, il n'y a ni hypotension, ni azotémie extra-rénale : au contraire même, le chiffre de l'urée sanguine peut être étonnamment bas (sans doute du fait de l'augmentation de la filtration glomérulaire, liée à l'expansion des fluides extra-cellulaires), parfois inférieur à 0,10 g/l, souvent à 0,20 g/l, taux si rarement retrouvés chez l'adulte que leur association à l'hyponatrémie suggère fortement le diagnostic (32).

- Les chiffres des protides, de l'hématocrite sont également de bons éléments, en l'absence de dénutrition et/ ou d'anémie et si leurs variations sont parallèles.

- L'abaissement de la natrémie s'accompagne bien entendu d'une hypo-osmolalité plasmatique, en dépit d'un régime hydro-sodé apparemment normal. Elle est le plus souvent entre 130 et 120 mEq/l, parfois inférieure à 110 mEq/l. La chlorémie s'abaisse parallèlement et il n'y a aucune modification de l'équilibre acidobasique.

Face à cette hyponatrémie, l'examen des urines apporte des éléments fondamentaux : la confrontation de l'osmolalité urinaire et de l'osmolalité plasmatique aboutit aux notions de clearance osmotique (Cosm) et de clearance de l'eau libre (COH2) permettant la mise en évidence des troubles de la réabsorption rénale de l'eau :

L'appréciation de l'excrétion osmotique, en investigation clinique est obtenue par la mesure de la clearance osmolaire et de son corollaire, la clearance de l'eau libre.

On peut considérer le volume d'urine excrété par minute comme la somme de deux volumes partiels :

- L'un est le volume d'urine nécessaire à excréter les substances dissoutes en solution iso-osmotique au plasma. C'est la clearance osmolaire Cosm définie par :

$$Cosm = \frac{Uosm \ V}{Posm}$$

Cosm : clearance osmolaire en ml/mn

Uosm : et Posm : osmolarités respectives de l'urine et du plasma en m0sm/l.

V : volume urinaire par minute.

- L'autre est l'excès d'eau, positif (urines diluées) ou négatif (urines concentrées), c'est la clearance de l'eau libre Coh2.

Ainsi V = Cosm + Coh2.

La clearance de l'eau libre, Coh2 est la quantité d'eau pure qu'il faudrait ajouter ou retrancher de l'urine émise pendant une minute pour la rendre isotonique au plasma. (Ou bien encore : la clearance de l'eau libre représente la quantité d'eau pure qu'il faudrait ajouter ou retrancher d'une solution iso-osmotique au plasma pour obtenir une solution de même pression osmotique et de même volume que l'urine élimine en une minute).

La clearance de l'eau libre représente donc le travail osmotique effectué par le rein pour excréter par unité de temps un échantillon d'urine d'un volume et d'une pression osmotique donnés.

Quand l'urine est diluée (cas d'une surcharge en eau), la clearance de l'eau libre (positive) est l'équivalent osmotique de la réabsorption de substances dissoutes en excès par rapport à celle d'eau qu'implique le processus de dilution.

Quand l'urine est hypertonique (cas d'une restriction d'eau), la clearance de l'eau libre est négative. Elle est désignée par TcOH2 qui est égal à -Coh2. Le TcOH2 est l'équivalent osmotique de la réabsorption d'eau en excès par rapport à celle des substances dissoutes qu'implique le processus de concentration.

En règle générale, chez ces malades, l'osmolalité des urines est supérieure à celle du plasma, il n'y a par conséquent pas d'excrétion d'eau libre (clearance négative), souvent même après char-

ge hydrique (33). Cependant, il ne faut pas exiger que l'urine soit constamment hypertonique (c'est-à-dire que la clearance de l'eau libre soit négative ou au minimum nulle), car certains sujets sont capables de former de l'eau libre, mais en quantité insuffisante : le critère important est uniquement que l'urine soit plus concentrée que ce qui serait approprié pour maintenir une balance de l'eau équilibrée en présence d'apports d'eau et de sodium donnés (32) ; c'est-à-dire que l'urine ne soit pas diluée au maximum face à l'hypotonie plasmatique.

L'hypertonie urinaire s'accompagne le plus souvent d'une hypernatriurèse qui peut accroître l'hyponatrémie, mais n'en représente pas la cause première. Cette perte rénale de sodium a deux caractères particuliers :

- elle est isolée, sans perte d'eau concomitante, il n'existe pas, nous l'avons dit, de signes de déshydratation ou d'hypovolémie ;

- elle dépend bien plus des apports hydriques que des apports sodés, d'ailleurs l'hyponatrémie n'est pas réparée par l'administration de grandes quantités de sodium, car elles sont presqu'entièrement éliminées dans les urines et n'entraînent qu'une élévation transitoire et modérée du chiffre de la natrémie (33).

Ce phénomène est de mécanisme mystérieux, malgré la somme considérable de travaux qui lui sont consacrés ; nous rapellerons schématiquement les trois explications possibles :

- diminution ou suppression de la sécrétion d'aldostérone par augmentation de volume des fluides extra-cellulaires ;

- augmentation de la quantité de sodium filtré par élévation de la filtration glomérulaire;

- ces deux premières causes, même si elles ont un certain rôle ne suffisent pas à expliquer la déperdition sodée ; c'est pourquoi l'on invoque une suppression de la réabsorption tubulaire proximale du sodium en réponse à l'expansion des fluides extra-cellulaires : c'est le "troisième facteur", objet de recherches très actuelles, mais dont la nature et l'existence même sont controversées (34).

Bien entendu, le syndrome biologique ainsi décrit n'est concevable comme situation d'antidiurèse que si l'on peut assurer l'intégrité du fonctionnement rénal et surrénal, toutes causes qui pourraient rendre compte d'un défaut de conservation du sodium et d'une rétention d'eau.

L'exploration fonctionnelle rénale prouve l'intégrité du flux

plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire (bien souvent augmentée d'ailleurs) par la mesure des clearances du P. A. H., de l'inuline et de la créatinine ; en effet, l'existence d'une urine hypertonique n'aurait aucune valeur si la filtration glomérulaire était diminuée (35), dans ce cas la natruirèse est basse, ce qui permet la différenciation ; enfin il n'y a pas de protéinurie et le sédiment est normal.

L'insuffisance surrénale sera éliminée tant sur les arguments cliniques que biologiques (dosage des 17-céto-17-OH stéroïdes, cortisolémie, test au synacthène).

° ° °

IV

Le traitement des rétentions hydriques inappropriées doit être envisagé différemment, selon qu'il existe ou non des manifestations neurologiques d'intoxication par l'eau.

Lorsque l'hyponatrémie est isolée, non compliquée, le traitement se limitera à la seule restriction hydrique, maintenue jusqu'à ce que les pertes urinaires et insensibles induisent une balance de l'eau négative amenant ainsi la réduction de la natriurèse, et l'augmentation de la natrémie. Habituellement, des apports de 500 à 700 cl/24 h entraînent une perte de poids de 3 à 5 kgs qui suffit à tout faire rentrer dans l'ordre. Il arrive cependant que l'on doive compenser un certain degré de déplétion sodée pour obtenir un rétablissement hydro-électrolytique complet. L'utilisation des corticoïdes, en dehors de leurs dangers mêmes, n'est pas justifiée : certes, à fortes doses ils induisent une balance positive de sodium, mais ils ne modifient en rien le désordre physiologique sous-jacent.

En face de signes neurologiques sévères, le traitement doit être institué d'urgence : restriction hydrique totale, apport sodé sous forme de sérum salé hypertonique (par exemple, 6 ml par kg de poids jusqu'à un maximum de 400 ml/24 h, de sérum à 5%, administré par fraction de 100 ml en une heure) (36). L'utilisation de mannitol à 10 ou 20% en perfusion à petit débit a été proposée. Il paraît également concevable d'employer les diurétiques, non pas mercuriels ou thiazidiques qui aggraveraient le tableau, mais l'acide éthacrinique ou le furosémide, qui sont capables de positiver la clearance de l'eau libre au cours des syndromes de Schwartz (37) ; de même la dialyse péritonéale hypertonique peut-elle trouver une indication dans les cas extrêmes.

° ° °

V

— —

Des situations d'antidiurèse au cours d'affections non néoplasiques ont été rapportées en grand nombre durant ces dernières années, élargissant considérablement le cadre des secrétions inappropriées d'hormone antidiurétique.

Dans un service de réanimation médicale tel celui de l'hôpital Claude-Bernard, ces mécanismes sont souvent invoqués, sinon formellement confirmés lors d'affections d'étiologie variable, mais d'expression essentiellement "nerveuse" ; méningites purulentes et tuberculeuses, ménigo-encéphalites, polyradiculonévrites de Guillain-Barré, porphyries aigues intermittentes.

L'incidence de ces phénomènes, lorsqu'ils entraînent une intoxication par l'eau, est double : diagnostique et pronostique.

Sur le plan diagnostique : ils miment très précisément un processus expansif intra-crânien lorsque s'associent crises localisées, signes déficitaires ou irritatifs, pyramidaux, obnubilation progressive (ils réalisent d'ailleurs un processus expansif véritable) ; parfois l'impression clinique est celle d'une lésion diffuse de type encéphalitique. Quoi qu'il en soit, on peut être alors amené à discuter l'indication d'examens neuro-radiologiques (artériographie, ventriculographie), voire d'une exploration neurochirurgicale (38) ; d'autant qu'il a été démontré que les lésions tumorales, malformatives et vasculaires cérébrales pouvaient être à l'origine d'états d'antidiurèse. C'est à dire l'importance d'une épreuve de restriction hydrique, capable dans ces difficiles conditions d'éclairer une symptomatologie devenue confuse ou inexplicable.

Sur le plan pronostique, si dans la majorité des cas une telle mesure conduit à la disparition des symptômes imputables à l'hyperhydratation intra-cellulaire, il arrive que des évolutions moins favorables viennent sanctionner ces épisodes. Il s'agit en général d'hyponatrémies trop longtemps méconnues ou de sujets soit âgés, soit porteurs de lésions vasculaires cérébrales antérieures ou liées à l'affection en cours. Cette notion de terrain est très importante à considérer dans les cas publiés de séquelles définitives ou d'issues fatales (39). Il faut de surcroît souligner

qu'en dehors de cela, l'aggravation entraînée peut conduire à une véritable "escalade" thérapeutique du fait des troubles respiratoires inhérents à tout coma.

Selon la maladie causale, les problèmes posés par la survenue des troubles neuro-psychiques sont sensiblement différents.

Ainsi, lors d'une méningite purulente, on sera amené à soulever l'hypothèse d'un abcès, d'un accident vasculaire ou d'une collection sous-durale, car le délai d'apparition des signes neurologiques d'intoxication par l'eau peut faire croire à un intervalle libre.

Lors d'une méningite tuberculeuse, ce sera le problème d'un tuberculome, d'un trouble de l'hydraulique du liquide céphalo-rachidien, d'un accident ischémique ou d'une inefficacité thérapeutique.

La porphyrie soulève des problèmes encore plus particuliers puisque certains auteurs (40) suggèrent que les manifestations comitiales qui en émaillent l'évolution sont le fait d'une intoxication par l'eau et que l'action nocive des barbituriques chez ces sujets est liée à leur propriété de majorer la production d'hormone antidiurétique. Les travaux de l'école de Claude Bernard (30) ne vont d'ailleurs pas dans ce sens et cette hypothèse reste très hasardeuse.

° ° °

VI

Affirmer, en pratique, que des rétentions hydriques sont bien liées à un phénomène d'antidiurèse pose, en réanimation, des problèmes de difficulté très variable selon leur expression clinique et leur étiologie.

1) Lorsque l'hyponatrémie ne s'accompagne pas de grands désordres neurologiques, ou qu'elle persiste suffisamment longtemps après leur disparition, on peut réunir avec certitude les critères biologiques fondamentaux et mener des explorations plus complètes dans un but théorique.

A côté des éléments statiques, on obtiendra des épreuves dynamiques, s'étalant souvent sur plusieurs semaines. Elles comportent, en dehors de la restriction hydrique, des épreuves de charge qui ont un double rôle : démontrer d'une part que l'hypernatriurèse et l'hyponatrémie dépendent de la rétention ainsi accentuée; d'autre part qu'il est le plus souvent impossible d'obtenir une positivation de la clearance de l'eau libre, quoiqu'au cours des rétentions hydriques inappropriées une certaine possibilité de freination pourrait persister (41).

A cette épreuve peut être associée une administration d'alcool qui possède un pouvoir inhibiteur de la secrétion d'HAD (42) là encore une freination relative permettrait une distinction nosologique entre secrétion inappropriée paranéoplasique et les états ici considérés. La diphenylhydantoïne posséderait une propriété analogue. Le test à l'acide éthacrinique (37) est considéré de grande valeur.

De même, il est facile, dans ces conditions, d'affirmer l'intégrité rénale et surrénale.

La preuve formelle réside bien entendu dans le dosage direct de l'hormone antitiurétique, actuellement irréalisable en pratique. Le dosage biologique, seul utilisé, est de moindre valeur, puisqu'il n'estime qu'une "activité" antidiurétique ; il n'a été pratiqué que dans très peu d'observations de rétentions hydriques inappropriées, le manque d'éléments comparatifs ne permet pas de lui accorder une vraie signification (43).

2) En fait, à l'inverse de cette situation idéale, il est bien souvent difficile d'établir le caractère inapproprié d'une rétention hydrique. Il arrive en effet très fréquemment qu'un tel diagnostic soit soulevé, mais que l'on ne dispose ni du temps, ni des moyens matériels qui permettraient de l'assurer formellement. L'état du malade est en général responsable de ces difficultés, soit que l'intensité des manifestations neurologiques d'intoxication par l'eau oblige à un traitement d'urgence ; soit que la gravité de l'affection causale entraîne des désordres tels qu'il devient impossible d'accorder validité aux critères nécessaires.

Ainsi, la prise de poids peut manquer (si l'amaigrissement dû à la maladie le masque, ou si la pesée est irréalisable).

L'hypernatriurèse peut également faire défaut : ce phénomène est susceptible d'être expliqué par l'existence d'un nouvel état "d'équilibre" ou l'excrétion sodée reflète les apports et ou parallèlement l'osmolalité urinaire peut être inférieure à celle du plasma (32).

Une épreuve de charge sodée démontrerait alors la persistance d'un défaut de conservation rénale, mais pour toutes les raisons envisagées plus haut, elle n'est pas toujours réalisable.

De même, il est parfois difficile, voire impossible d'affirmer l'intégrité du fonctionnement rénal ou surrénal, or l'insuffisance surrénale est le principal diagnostic différentiel des rétentions hydriques inappropriées, tant par ce qu'elle doit être reconnue en raison de ses impératifs thérapeutiques propres, que parce que son absence est un critère fondamental des situations d'antidiurèse envisagées ici. Or d'une part, ces sujets sont candidats à la survenue d'un déficit surrénal fonctionnel, d'autre part certaines des étiologies possibles peuvent comporter une atteinte organique de cette glande (méningites tuberculeuses).

Ce point nous conduit à considérer le rôle des apports : les bilans d'entrée et de sortie doivent bien sûr être exhaustifs, puisque le phénomène clé est une balance positive de l'eau. Mais d'une part ils ne sont pas toujours d'obtention facile ; d'autre part, des excès d'apports peuvent être difficilement évitables si tel traitement antibiotique, par exemple, est administré par voie veineuse. Il ne faut pas non plus négliger ceux qui sont dus à une surestimation des pertes insensibles ou à une sous-estimation de la production d'eau endogène (45), bien entendu de telles erreurs sont vite cumulatives ; de toute manière, un excès d'apports, surtout s'ils ont été rapidement administrés, expose à l'intoxication par l'eau, que le désordre sous-jacent soit une antidiurèse, une insuffisance rénale ou surrénale. La mise en oeuvre d'une restriction hydrique doit donc être systématique devant

les situations de pathogénie incertaine : rappelons qu'elle ne doit être considérée efficace que si elle entraîne une nette perte de poids, indice d'une balance de l'eau négative. Une persistance de l'hypernatriurèse malgré une telle perte de poids fait soupçonner l'existence d'une insuffisance surrénale. Cette épreuve à donc un double avantage.

° ° °

La prévention des rétentions hydriques inappropriées repose d'abord sur la connaissance des affections capables d'en comporter au cours de leur évolution. Il est certain qu'à côté d'authentiques antidiurèses inappropriées, sont classés abusivement sous la même rubrique des situations de mécanisme complexe, sortes d'états frontières entre des faits liés certainement à la maladie qu'ils compliquent et des désordres de causes multiples non systématisables.

° ° °

OBSERVATION N° 1

RETENTION HYDRIQUE INAPPROPRIEE AU COURS DU SYNDROME DE GUILLAIN-BARRE(1)

— —

(1) Cette observation a été publiée en 1964 par C. Poyart et J. J. Pocidalo dans la revue française d'études cliniques et biologiques, sous le libellé : Hyponatrémie avec natriurie conservée par trouble de l'élimination de l'eau libre au cours d'un syndrome de Guillain-Barré. 9 : 1068-1071 ; 1964.

L'observation clinique est la suivante :

G. L..., femme de 49 ans est hospitalisée en urgence au Centre de Réanimation Neuro-respiratoire de l'Hôpital Claude-Bernard pour polyradiculonévrite avec quadriplégie, atteinte des muscles respiratoires et troubles de déglutition. Les troubles ont débuté huit jours avant l'admission par des paresthésies débutant aux extrémités des quatre membres, puis s'étendant rapidement au niveau du dos. Quatre jours après, sont apparues les premières manifestations motrices aux membres inférieurs, troubles qui vont atteindre en trois jours les membres supérieurs, les muscles abdominaux, le diaphragme et les intercostaux. Devant l'extension du déficit moteur et l'apparition de troubles de la déglutition, la malade est hospitalisée. Elle est rapidement trachéotomisée et placée sous respirateur artificiel.

L'examen à l'entrée confirme les éléments objectifs d'un syndrome de Guillain-Barré intéressant les quatre membres, le tronc et les VII e, IXe, Xe et XIe paires crâniennes. Les troubles sensitifs subjectifs subsistent au niveau des quatre membres ; les réflexes ostéo-tendineux sont tous abolis. L'existence d'une rétention d'urines nécessite la mise en place d'une sonde urinaire à demeure qui ramène des urines claires. Après trachéotomie, l'auscultation pulmonaire est normale. Le rythme cardiaque est à 100 par minute, régulier ; la tension artérielle à 11-7. La palpation de l'abdomen ne révèle ni hépatomégalie, ni splénomégalie. Les fosses lombaires sont souples sans gros rein perceptible.

Les antécédents de la malade ne comportent aucun fait pathologique majeur : quelques crises d'asthme dans l'enfance devenues exceptionnelles à l'âge adulte, un épisode pulmonaire étiqueté tuberculeux dix ans auparavant et traité pendant trois mois par une chimio-antibiothérapie classique. Il persiste effectivement deux petites calcifications au sommet du poumon gauche sur la radiographie pulmonaire faite à l'entrée, par ailleurs normale. Les recherches radiologiques et bactériologiques ultérieures, plusieurs fois répétées au cours de l'hospitalisation ont permis d'éliminer toute tuberculose actuelle. La malade a eu deux grossesses normales. Le cycle menstruel récent est normal. Il n'existe aucun signe d'infection urinaire.

Les examens biologiques pratiqués quelques heures après l'entrée montrent : azotémie, 0,35 g. p. 1000 ; glycémie, 1,20 g. p. 1000 ; hématocrite, 46 p. 100 ; protidémie, 76 g. p. 1000 ; natrémie, 136 mEq p. 1000 ; Kaliémie, 4 mEq p. 1000 ; chlorémie 105 mEq

p.1000; C02 total 22 mEq p. 1000 ; pH 7, 52 ; pC02 27 mmHg. Numération globulaire : 5. 300. 000 hématies et 17. 600 leucocytes dont 84% de polynucléaires sans monocytose. La vitesse de sédimentation est de 5 mm dans la première heure, de 15 mm dans la deuxième heure. Dans les urines : azoturie, 16 g. p. 1000 ; recherche d'albuminurie glycosurie ; acétonurie négatives ; natriurie, 43 mEq p. 1000 ; kaliurie, 34, 6 mEq p. 1000. L'analyse du culot urinaire de centrifugation ne révèle pas d'infection. Les fonctions hépatiques sont normales : cholestérol total 2, 15 g. p. 1000 ; cholestérol estérifié 1, 40 g. p. 1000. Les tests de floculation donnent des résultats normaux. Transaminases sériques normales ; fer sérique à 90 γ .

Dans le liquide céphalo-rachidien, l'albumine est à 2, 40 g. p. 1000 (deuxième semaine d'évolution) ; glucose 1 g. p. 1000 ; 3 cellules mm3. L'étude bactériologique le révélera stérile.

L'évolution de la maladie peut être envisagée sous deux aspects :

SUR LE PLAN CLINIQUE,
les troubles paralytiques restent progressivement extensifs jusqu'au quinzième jour de la maladie ; leur régression débute le trentième jour ; le trente-deuxième jour, la malade peut avaler sa salive. Le quarantième jour, la diplégie faciale a disparu, tandis que les premiers essais de respiration libre ont lieu le cinquantième jour. Le soixante-troisième jour, la malade est totalement libérée du respirateur artificiel et la trachéotomie abandonnée le quatre-vingtième jour. La malade sort du service le quatre-vingt-dix-septième jour avec une force musculaire normale. Seuls subsistent une abolition des réflexes ostéo-tendineux et des paresthésies aux extrémités des quatre membres.

Durant cette période, aucune étiologie précise n'a pu être mise en évidence à l'origine de cette polyradiculo-névrite. La recherche d'une néoplasie profonde s'est avérée négative. L'évolution n'a été compliquée d'aucun fait pathologique notable, hormis les troubles métaboliques qui font l'objet de cette étude. La malade est restée apyrétique et sans aucun trouble digestif.

SUR LE PLAN BIOLOGIQUE, la première semaine d'hospitalisation est remarquable par l'apparition progressive d'une hyponatrémie sévère (91 mEq p. 1000) malgré un régime liquidien et sodé habituel. La conservation de la natriurie, l'absence de modification de la tension artérielle, l'existence de signes cliniques d'intoxication par l'eau sans signes d'insuffisance rénale ou surrénale conduisent à entreprendre l'étude métabolique que nous rapportons dans le tableau ci-après. En plus des dosages biologiques nécessaires à l'établissement des bilans hydriques et électrolytiques, d'autres éléments ont été déterminés : sérotonine urinaire négative, épreuves fonctionnelles

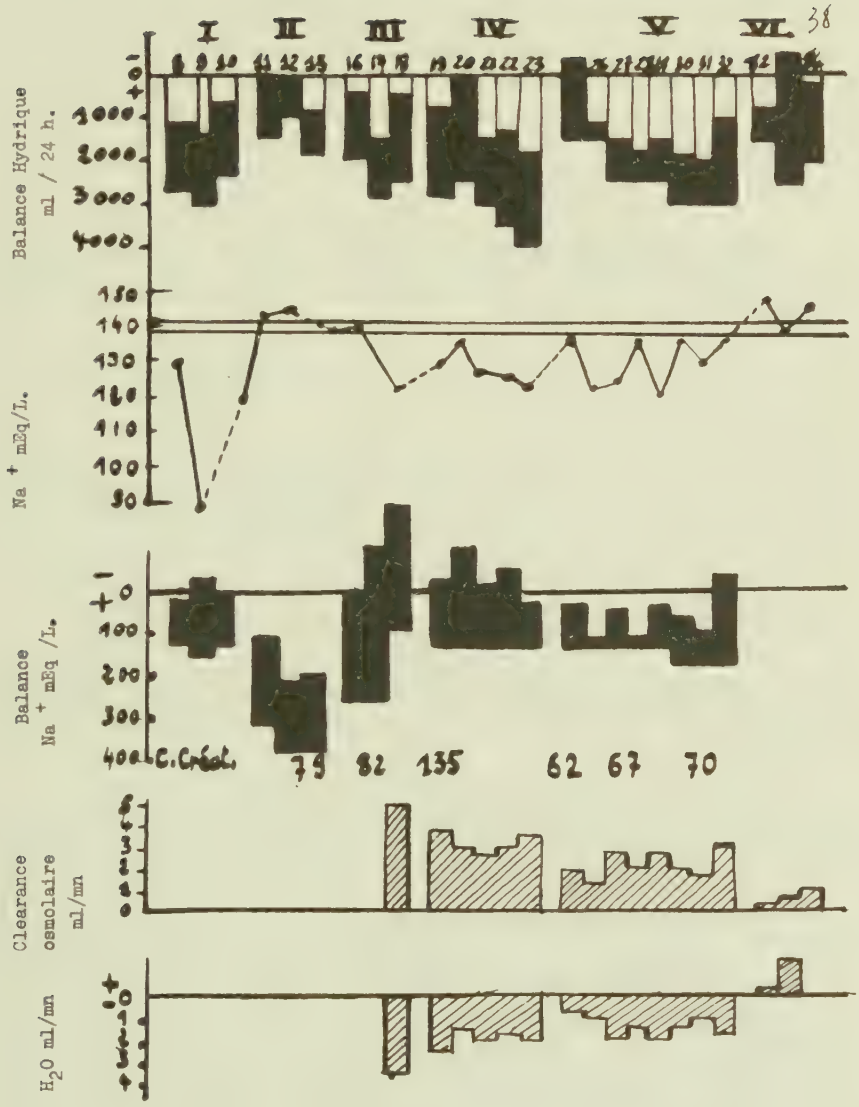

I
II
III
IV
V
VI
38
Balance Hydrique
ml / 24 h.
+ 0 -
1000
2000
3000
4000
Na + mEq/L.
150
140
130
120
110
100
90
Balance
Na + mEq /L.
+ 0 -
100
200
300
400
C. Créat.
75
82
135
62
67
70
Clearance
osmolaire
ml/mn
H2O ml/mn
+ 0 -

TABLEAU I

rénales normales, aldostéronurie (technique de Beaulieu et Vigan), 1,γ1 /24 h (normale 1 à 10γ/24 h); 17cétostéroïdes urinaires : 9, 2 mg/24 h (réaction de Zimmerman, technique de Henry et Thévenet) ; 17 hydroxystéroïdes : 13, 4 mg/24 h . Il s'agit là de résultats normaux avec les techniques de dosage utilisées, du moins en ce qui concerne les 17 céto et 17 hydroxystéroïdes.

L'ETUDE METABOLIQUE porte sur une période de 84 jours correspondant à l'évolution de la maladie paralytique. L'étude a été divisée en périodes pendant lesquelles on a fait varier différemment les apports liquidiens et sodés.

Au cours de la première période, la malade reçoit une charge liquidienne supérieure à 2500 ml/24 h, avec un apport sodé modéré (150 mEq/24h).

Dans la deuxième période, les apports liquidiens sont réduits (1500 ml), les apports sodés importants (300 et 350 mEq /24 h).

Dans la troisième période, les apports liquidiens sont de nouveau augmentés (supérieurs à 2000 ml/24 h), l'apport de sodium étant maintenu à 240 mEq pendant deux jours puis abaissé à 78 mEq.

Lors de la quatrième période, les apports liquidiens sont progressivement augmentés de 2500 à 3000 ml/24 h, alors que l'apport de sodium reste fixé à 113 mEq/24 h.

A la cinquième période, les apports liquidiens sont variables mais inférieurs à 3000 ml/24 h. L'apport de sodium est constant , de 113 mEq/24h.

La sixième période, est une épreuve de charge liquidienne ; les apports sodés n'ont pu être précisés avec exactitude.

Les résultats de l'étude métabolique sont rapportés dans le tableau ci-joint ; nous n'avons tenu compte que des exemples les plus démonstratifs de cette étude.

PERIODE I :

Avec un apport hydrique important et un apport sodé normal, s'installe une hyponatrémie sévère à 91 mEq/l. L'élimination sodée urinaire reste élevée, la balance sodée est négative ou faiblement positive. Simultanément apparaissent des signes cliniques d'intoxication par l'eau : gonflement de la face et des membres , hypersécrétion salivaire et bronchique sur laquelle nous reviendrons d'ailleurs car leur interprétation est peut-être différente.

PERIODE II:

La restriction hydrique et l'augmentation des apports sodés corrigent très rapidement l'hyponatrémie. La balance sodée est largement positive. Les signes cliniques d'inflation hydrique disparaissent.

PERIODE III:

L'augmentation des apports hydriques provoque une augmentation importante de la natriurie (plus de 200 mEq/24 h) quel que soit l'apport sodé. La natrémie chute à 123 mEq/l. La balance sodée est négative. La clearance osmolaire s'élève à 4, 8 ml ; la clearance de l'eau libre est négative : - 3, 5 ml.

PERIODE IV:

L'apport sodé étant constant, l'augmentation des apports liquidiens entraîne la chute progressive de la natrémie. La balance sodée est négative, l'osmolalité urinaire élevée, et la clearance de l'eau libre négative. La balance hydrique est très positive. Cliniquement réapparaissent les signes de surcharge liquidienne.

PERIODE V:

L'apport sodé étant constant, les apports liquidiens sont rendus variables ; la natrémie reste inférieure aux chiffres normaux mais décrit des variations oscillantes sans rapport avec les apports hydriques. La balance sodée reste en général positive. Par contre l'osmolalité urinaire reste élevée et largement supérieure à l'osmolalité plasmatique.

PERIODE VI:

Correspondant à la phase de guérison clinique du syndrome neurologique, la charge hydrique n'entraîne pas d'hyponatrémie. L'osmolalité urinaire devient inférieure à l'osmolalité plasmatique et la clearance de l'eau libre est positive.

L'étude de cette hyponatrémie par la méthode des bilans hydriques et sodés et la détermination quotidienne des clearances osmolaires et de l'eau libre fait apparaître les éléments d'un trouble très particulier du métabolisme de l'eau. L'hyponatrémie ne peut être rattachée à une insuffisance surrénale tant pour des raisons cliniques que biologiques et on ne peut l'imputer à une insuffisance rénale : l'azotémie est restée normale ainsi que les épreuves fonctionnelles rénales. L'étude des balances liquidiennes montre que l'hyponatrémie est dépendante du volume des apports hydriques : leur augmentation la déclenche, leur restriction la corrige. La négativité de la balance sodée s'associe à une balance hydrique fortement positive lors des périodes de charge liquidienne. Le mécanisme de ce trouble peut être analysé par l'étude des clearances osmolaires et de l'eau libre. Malgré une filtration glommérulaire normale, l'osmolalité urinaire reste constamment supérieure à l'osmolalité plasmatique quel que soit le volume des apports. Les clearances d'eau libre sont négatives pendant toute la durée où persistent les anomalies du métabolisme de l'eau. Ceci suggère tout à fait un trouble de l'élimination de l'eau libre, du type syndrome de Schwartz.

Il faut cependant noter :

- les grandes variations de la natrémie au cours de la période V ne peuvent pas être expliquées par le seul trouble de l'élimination rénale de l'eau.

- l'étude de la balance sodée montre que la natriurie est dépendante, non seulement du volume des apports liquidiens mais aussi de l'importance des apports sodiques, cependant quels que soient ces apports sodés, il existe une élimination obligatoire d'environ 100 mEq de sodium par jour.

- il existe un hypoaldostéronisme puisque l'élimination urinaire de notre malade était de l'ordre de 1 g/24 h.

- la période VI (alors que les paralysies sont en nette régression) montre que la malade répond quasi-normalement à l'épreuve de charge liquidienne car la clearance de l'eau libre est positive.

Les phénomènes de rétention hydrique inappropriée ne sont pas une éventualité fréquente au cours du syndrome de Guillain-Barré, tant au centre de réanimation de l'hôpital C. Bernard ou cette affection est souvent observée que selon les données de la littérature : en effet, en dehors de l'observation ici rapportée, nous n'avons connaissance que de sept autres observations :

- celle de Fourman et Leeson (48)
- celle de Cooper et coll. (49) : encore faut-il noter que ce cas est inhabituel par l'existence d'une pléiocytose précoce qui persiste pendant trois mois et par une récupération très médiocre. Le malade était un technicien manipulant des arbo-virus de type B, et quoique présenté comme un syndrome de Guillain-Barré, on ne peut exclure la possibilité qu'il se soit agi d'une méningo-myélite virale (50) :
- le cas rapporté par Nedey aux journées de réanimation de Nancy en 1964 (in 30) ;
- les quatre cas rapportés par Posner et coll. (50).

Les principales caractéristiques cliniques et biologiques de ces observations sont les suivantes et sont classées selon cinq rubriques :

1 - Principaux signes cliniques ;
2 - Natrémie la plus basse ;
3 - Signes biologiques d'antidiurèse ;
4 - Signes cliniques d'intoxication par l'eau ;
5 - Evolution.

- FOURMAN et LEESON : chez un homme de 54 ans ;

1) Paralysie des quatre membres, atteinte respiratoire partielle, trachéotomie, alimentation par sonde gastrique, tension artérielle normale.

2) 109 mEq/litre ;
3) Natriurèse et osmolalité urinaires élevées, fonctions rénales normales ; réponse normale à la restriction hydrique ;
4) Pas de symptômes ;
5) Décès.

- COOPER ET COLL. Chez un homme de 32 ans ;

1) Quadriplégie, paralysie faciale bilatérale, assistance respiratoire ; L. C. R. : 240 lymphocytes/mm3 et 0,90g/l d'albumine ;
2) 123 mEq/litre ;
3) Hypo-osmolalité plasmatique et hyperosmolalité urinaire élevée ; balance sodée négatives fonctions rénales et surrénales normales ;
4) Pas de symptômes ;
5) Récupération très incomplète au bout de trois ans.

- POSNER ET COLL. : CAS N°1 Chez une femme de 18 ans ;

1) Quadriplégie, paralysie faciale bilatérale, atteinte respiratoire, protéinorachie : 1,27 g/l ; poussées hypertensives et tachycardie.
2) 105 mEq/litre ;
3) hypo-osmolalité plasmatique et hyperosmolalité urinaire, urée sanguine très basse (0,07g/l) ; pas de signes cliniques d'insuffisance surrénale;
4) Obnubilation, crises comitiales, prise de poids ;
5) Guérison.

- POSNER ET COLL.: CAS N°2 chez une femme de 51 ans ;

1) Quadriplégie, paralysie faciale bilatérale, atteinte respiratoire , T. A. normale.
2) 108 mEq/litre ;
3) Baisse du taux d'urée sanguine parallèlement à l'installation de l'hyponatrémie, densité urinaire élevée, pas de signe d'atteinte rénale ou surrénale ;
4) Obnubilation, crises comitiales, arrêt cardiaque (??) ;
5) Décès.

- POSNER ET COLL.: CAS N°3 chez une femme de 65 ans ;

1) Quadriplégie, parésie faciale bilatérale, atteinte respira-

toire, L. C. R. normal, hypertension ;

2) 118 mEq/litre ;

3) Chute du taux d'urée sanguine parallèlement à celle de la natrémie pas de signes d'atteinte rénale ou surrénale ;

4) arrêt cardiaque (? ?)

5) Décès, l'autopsie et l'examen anatomo-pathologique confirment le diagnostic de polyneuropathie.

- POSNER ET COLL. : CAS N°4 chez une femme de 36 ans ;

1) Quadriparésie, parésie faciale gauche, hypoesthésie aux membres inférieurs , 0, 85g/l d'albuminorachie, hypertension et tachycardie ;

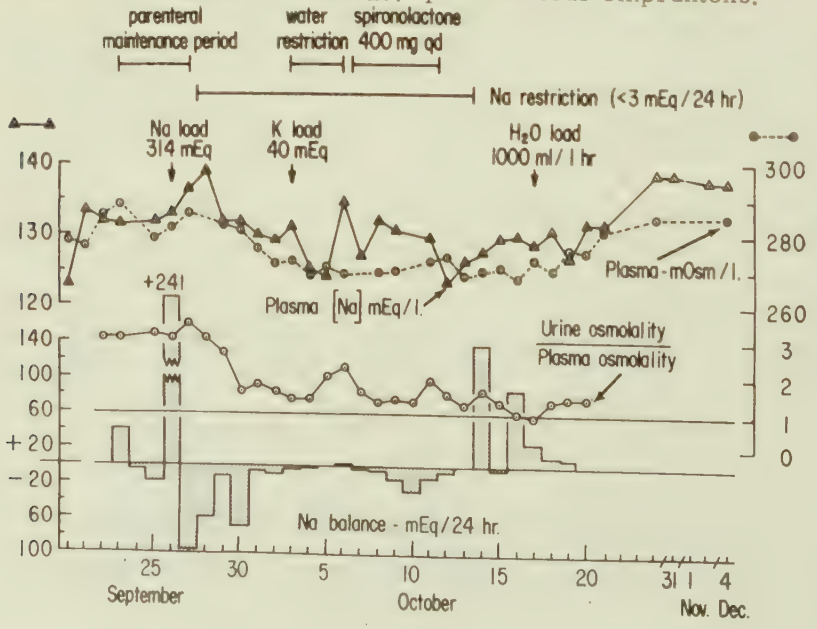
2) 108 mEq/litre ;

3) Urée sanguine à 0, 07g/l ; hypernatriurèse et hyperosmolalité urinaire, réponse transitoire à la charge sodée, fonction surrénale normale, pas de signes d'atteinte rénale ;

4) Troubles psychiques sévères précédés de nausées et de vomissements, obnubilation ;

5) Guérison.

SUR LE PLAN METABOLIQUE, seul le malade de Cooper et coll. a pu être étudié plus complètement et son bilan comporte des épreuves dynamiques dont les résultats sont intéressants, ils figurent sur le tableau ci-dessous, que nous leur empruntons.



Ont été effectués :

- une mesure du volume plasmatique qui le montre normal ;
- l'épreuve de restriction hydrique entraîne une balance de l'eau négative, mais l'osmolalité urinaire s'élève, Cooper en déduit que ce malade était capable de sécréter de l'A. D. H. en réponse à une déplétion de volume extra-cellulaire ; ceci est d'ailleurs conforme à la notion qu'au cours de ces états le stimulus volo-régulateur de libération d'A. D. H. est, dans une certaine mesure, intact (41).

- la charge hydrique (1000 ml administré en une heure) entraîne une baisse de l'osmolalité urinaire, donc l'expansion aigue du volume extra-cellulaire est capable de supprimer partiellement la sécrétion inappropriée d'H. A. D.

- la limitation des apports sodés (3 mEq/l) pendant seize jours provoque une chute de la natriurèse, jsuqu'à ce qu'elle reflète uniquement les apports, ce fait est admis par de nombreux auteurs (32).

- l'administration de spironolactone entraîne une élévation de la natriurèse et négative la balance sodée.

Les quatre malades publiés par Posner et coll. sont par contre très incomplètement étudiés et leurs observations ont surtout un intérêt clinique, nous y reviendrons.

Ainsi, la réalité d'un phénomène d'antidiurèse émaillant parfois l'évolution d'un syndrome de Guillain-Barré ne fait aucun doute ; cependant ce phénomène est dans la plupart des cas, transitoire, et souvent si fugace que l'on ne peut ni l'étudier comme il conviendrait sur le plan biologique, ni même en estimer la fréquence réelle qui est peut-être bien plus élevée qu'il paraît et / ou en évaluer l'éventuelle signification pronostique. Nous mêmes avons observé à plusieurs reprises de telles hyponatrémies chez des sujets atteints d'un syndrome de Guillain-Barré sans que nous puissions établir avec certitude la réalité d'un mécanisme d'antidiurèse.

SUR LE PLAN CLINIQUE ; il faut souligner :

1 - L'existence fréquente de signes d'intoxication par l'eau : dans l'observation que nous avons utilisée, la période de charge hydrique (période I) a été marquée par un glonflement très remarquable de la face et des mains. Trois des quatre malades de Posner ont présenté les signes classiques d'une intoxication par l'eau : obnubilation, crises comitiale, troubles psychiques, prise de poids ; ces manifestations ont été précédées dans deux de ces cas de nausées et de vomissements, dont nous rappelions plus haut la fréquente précocité, mais aussi la difficulté d'interprétation.

Les cas n°2 et 3 des mêmes auteurs ont présenté pendant leur cursus, un arrêt cardiaque coincidant avec la période où la natrémie était la plus basse : pour ces auteurs, il ne s'agit peut-être pas d'une relation de cause à effet mais la possibilité pour que les désordres hydro-electrolytiques et ces accidents soient liés tous deux à un dysfonctionnement du système nerveux autonome est à retenir. Placer, comme ils le font, ces arrêts cardiaques dans le cadre des manifestations de l'état de rétention hydrique paraît cependant un peu audacieux au vu de leurs observations.

2)Ceci dit, ces malades sont sans doute particulièrement exposés au risque d'une intoxication par l'eau, d'une part parce qu'ils sont susceptibles de présenter un trouble de la sécrétion d'hormone antidiurétique qui les y "prépare", d'autre part car, gravement atteints ils reçoivent une alimentation par voie intra-veineuse ou par sonde gastrique et qu'ils ne peuvent donc pas contrôler eux-mêmes leurs apports : sept des huit malades étaient dans cette situation au moment ou l'hyponatrémie s'installait. Une des malades de Posner est particulière dans la mesure ou l'hyponatrémie s'est développée très tôt dans le courant de l'évolution , à la phase ambulatoire.

L'existence d'une sécrétion d'H. A. D. inappropriée au maintien d'une balance osmotique normale, au cours du syndrome de Guillain-Barré n'est pas expliquée de manière satisfaisante.

- Le rôle favorisant de la ventilation artificielle a été souvent invoqué : certes on a montré expérimentalement qu'une ventilation en pression positive était susceptible d'entraîner une élévation de la sécrétion d'H. A. D. par action directe sur les récepteurs de l'oreillette gauche (51), certes il est difficile d'estimer précisément les quantités d'eau apportées par l'humidification nécessaire de l'air inspiré (44) ; mais cette hypothèse nous paraît à rejeter car la plupart des cas des maladies observées au centre de réanimation de l'hôpital C. Bernard ont été ventilées de cette manière, or les états d'antidiurèse y sont rares (30) ; faisons pourtant une place à l'aide selon laquelle ces facteurs pourraient jouer un certain rôle chez les sujets exposés....

Les données anatomiques, électrophysiologiques et pharmacologiques appuient les travaux de Verney selon lesquels les neurones du noyau supra-optico-hypothalamique se comportent comme des osmo-récepteurs et que ces cellules ou d'autres immédiatement adjacentes sont le siège de la neuro-sécrétion d'hormone anti-diurétique et assurent son transport le long du tractus supra-optico-hypophysaire jusqu'à la neuro-hypophyse ou elle est stockée. Les osmo-récepteurs eux-mêmes reçoivent des influx provenant d'autres centres, particulièrement du système limbique (52). L'atteinte directe de ces relais centraux a été invoquée à la genèse des sécrétions inappropriées d'H. A. D. que l'on observe dans de très nombreuses

lésions du système nerveux central : tumeurs, hémorragies méningées, encéphalites, méningites, artériopathies, etc... mais dans la plupart de ces cas les altérations histologiques sont diffuses et les atteintes spécifiques du tractus supra-optico-neurohypophysaire n'ont jamais été prouvées (hormis le cas de Perlroth (53) qui reste isolé et qui est particulier à d'autres égards).

L'hypothèse d'une atteinte de ce type au cours du syndrome de Guillain-Barré est bien peu vraisemblable puisqu'il s'agit d'une affection quasi-exclusive du système nerveux périphérique : les travaux de Haymaker, quoique n'examinant pas spécialement les voies hypothalamiques (54), ne comportent comme seules lésions centrales que celles de la moelle au niveau des neurones des cornes antérieures et postérieures. Richter (55) dans une étude à la recherche de modifications spécifiques du système nerveux central au cours des formes ataxiques du syndrome de Guillain-Barré n'a trouvé que des modifications des neurones de la colonne de Clarke et aucune modification dans le cerveau ou le tronc cérébral ; et ce ne sont pas les constatations relativement fréquentes de signes de Babinski ou de troubles psychiques au cours de cette affection qui pourront renforcer l'hypothèse sus-dite.

- Bien plus séduisante, est la théorie invoquant une atteinte des fibres autonomes périphériques : on sait l'existence de reflexes à point de départ auriculaire gauche, sino-carotidien et de la crosse de l'aorte, qui passant par les pneumogastriques, puis par des voies centrales mal définies influencent la libération d'hormone antidiurétique. C'est par ces voies qu'elle serait incluse dans le système de la volo-régulation (47). D'autre part des atteintes pneumogastriques sont considérées responsables des états d'antidiurèse survenant au cours de certaines affections thoraciques (tuberculose, pneumonie, métastases, chirurgie mitrale). De plus des signes cliniques de dysfonctionnement "neuro-végétatif" sont fréquents au cours du syndrome de Guillain-Barré : c'est ainsi que Poyart et Pocidalo (30) ont eu l'occasion d'étudier un second cas de polyradiculonévrite associée à une hyponatrémie présentant un phénomène d'antidiurèse. Fort de leur première expérience, ils s'efforcèrent de rétablir la natrémie à la normale en réglant les apports hydriques ; en dépit de cette attitude, pendant toute la période aigue de l'épisode paralytique, la malade a présenté une tachycardie sinusale importante (indépendante de la température centrale) et une clearance de l'eau libre négative avec conservation de la natriurèse. La guérison de la polyradiculonévrite s'est accompagnée de la disparition de ces troubles. Citons encore Vic-Dupont et Vachon (21) qui .écrivent :"pour notre part, nous avons été frappés par un symptôme très fréquemment et précocément associé au syndrome d'antidiurèse inappropriée survenant au cours des syndromes de Guillain-Barré. Il s'agit d'une hypersalivation très particulière et inhabituelle au cours de cette affection. Elle s'ac-

compagne le plus souvent d'une tachycardie(c'est nous qui soulignons) dont l'interprétation peut conduire à une conception physio-pathologique nouvelle de l'affection" ; et, en effet on peut se demander si cette hypersalivation est un signe d'intoxication par l'eau, si elle traduit une lésion du système nerveux autonome ; et ce n'est pas parce qu'elle coïncide avec un état de rétention hydrique que la deuxième de ces possibilités est à rejeter, au contraire nous semble-t-il. De même, l'une des malades de Posner présentait une tachycardie marquée en l'absence de fièvre et une hypertension qui n'existaient pas avant la maladie et qui disparurent avec elle. H. Ravn (56), dans une étude portant sur 127 cas de syndrome de Guillain-Barré, rapporte l'existence de troubles sphinctériens qu'il considère comme relevant d'une atteinte du système autonome, dans 24% de ses cas. D'autre part, il signale la possibilité de crise d'hypotension orthostatique que d'autres ont également signalées : Birchfeld (57) le note dans 4 de ses 6 cas ; deux d'entre eux moururent et l'examen histologique révéla des lésions du tractus intermedio-lateralis, origine des fibres sympathiques pré-ganglionnaires. Haymaker (54) et Berglund(58) ont rapporté un cas de défaillance circulatoire après une période de tachycardie sinusale que rien n'expliquait.

Ces faits demandent bien entendu, d'autres confirmations, il faudrait de plus, même si l'hypothèse de l'atteinte du système autonome est vraisemblable dans certains cas, expliquer le caractère transitoire des états de rétention hydrique inappropriée au cours du syndrome de Guillain-Barré : peut-être s'agit-il d'une compensation centrale puisque l'on a démontré expérimentalement qu'un hypothalamus totalement désafférenté était capable de maintenir une balance osmotique normale (59).

OBSERVATION N°2

RETENTIONS HYDRIQUES INAPPROPRIEES ET MENINGITE TUBERCULEUSE

— —

L'observation est la suivante : B... M... ;61 ans, sans profession est hospitalisée le 2-1-69 dans le service du Pr Lhermitte pour un syndrome méningé avec troubles de la conscience importants, évoluant depuis une dizaine de jours. Ces symptômes sont apparus après plusieurs semaines d'asthénie physique et psychique chez une femme jusque-là bien portante et sans antécédents notables.

L'examen à l'entrée note une raideur méningée, mais il n'y a ni vomissements, ni céphalées ; par contre il existe une somnolence qui ne cède passagèrement qu'après de fortes sollicitations nociceptives: on obtient ainsi quelques mots, la malade ne paraît pas être aphasique. Il existe un syndrome pyramidal des quatre membres avec signe de Babinski bilatéral, le déficit sensitivo-moteur est toutefois discret et il n'y a aucune paralysie oculo-motrice, aucune atteinte de la commande respiratoire.

La première ponction lombaire faite ce même jour soustrait un liquide hypertendu, jaune pâle dans lequel l'examen direct met en évidence des bacilles de Koch, la protéinorachie est élevée (Sicard : 0,75g/l ; Lowry : 2,24 g /l) et il y a 129 éléments, en majorité des lymphocytes.

Le bilan neurologique est complété par l'examen du fond d'oeil qui est normal et l'électroencéphalogramme qui présente des anomalies diffuses à prédominance bi-frontales. Le bilan clinique complet ne révèle aucune autre anomalie, notons surtout :

- que l'état d'hydratation jugé sur les critères cliniques habituels paraît normal, ou mieux qu'il n'existe aucun signe de déshydratation extra-cellulaire.

- qu'il n'existe aucun signe de dissémination tuberculeuse ;

- que l'état cardio-respiratoire est normal (ECG-radios).

Les examens complémentaires apportent les précisions suivantes : hématies 4.340.000 ; leucocytes 14.600 dont 77% de polynucléaires eutrophiles. La glycémie est de 1,15 g /l ; il n'y a ni glycosurie, ni albuminurie.

Au tableau ainsi constitué s'ajoutent des désordres hydro-électrolytiques importants qui figurent dans le tableau ci-joint.

Le traitement institué d'emblée comporte : INH 600 mg/24 h ; Trecator 0,50 g ; Streptomycine 1 g/24 h. Il est adjoint une corticothérapie : hémisuccinate d'hydrocortisone 200 mg/24 h. et une thérapeutique intra-thécale : Streptomycine 10 cg. Ce traitement est administré par voie intra-veineuse grâce à la pose d'un cathéter transcutané.

L'évolution au cours des dix jours suivants se fait vers une amélioration clinique et biologique : cliniquement la malade répond aux questions et n'est que fort peu désorientée, le rythme nycthéméral est redevenu normal, cette amélioration s'est faite cependant très progressivement et il persiste encore une certaine somnolence. Biologiquement l'amélioration sera encore plus nette, nous y viendrons plus loin. Au dixième jour d'hospitalisation, aucun déficit moteur n'est apparu, le syndrome méningé a pratiquement disparu, seuls persistent un signe de Babinski gauche et une grande asthénie. L'EEG comporte des rythmes de base mieux structurés malgré la persistance d'ondes lentes frontales gauches. La température oscille entre 37° et 37°5. Le liquide céphalo-rachidien, au dixième jour est modérément hypertendu, il contient 1,46 g/l d'albumine (Lowry) et 38 lymphocytes/mm3 ; cependant la glycorachie est toujours très basse : 0,12 g/l pour une glycémie à 0,85 g/l.

Le 14-1-69 au douzième jour d'hospitalisation, clocher thermique à 39°5, réapparition des troubles de la conscience, accentuation du syndrome méningé, rétention d'urines. Le culot urinaire est purulent et contient de nombreux germes Gram négatifs (pyocyaniques, serratia). Un traitement est alors institué comportant Keflin 4g/jour et Gentamycine 80 mg/jour. La ponction lombaire ramène un liquide contenant 143 lymphocytes/mm3 et 0,80 g/l. d'albumine (Sicard). Devant l'allure oscillante de la fièvre, trois hémocultures sont faites et le cathéter est retiré ; ces hémocultures faites le 15-1-69 seront toutes trois positives pour un staphylocoque doré.

L'aggravation des troubles de la conscience qui fait craindre des perturbations respiratoires fait alors transférer la malade à la clinique de réanimation neuro-respiratoire de l'Hôpital Claude-Bernard. Le 17-1-69, elle se présente dans un état de coma vigil avec reflexes cornéens et réaction au pincement conservés. Le syndrome méningé est très net, il e xiste une hypertonie de type pyramidal aux membres supérieurs, les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques, le reflexe photo-moteur se fait normalement, il n'y a pas de paralysie faciale.

L'examen viscéral montre une respiration régulière, sans polypnée ni cyanose des extrémités, sans sueurs. Les bruits du coeur sont bien frappés, il n'y a ni galop, ni autre signe de défaillance cardiaque, ECG : axe de QRS à 80°, rythme sinusal. L'abdomen est souple et indolore dans la région sous-ombilicale, par contre il existe au creux épigastrique une défense et une douleur provoquée très nette. Radio thoracique : ombre cardiaque de surface normale, ligne de scissurite gauche ; les clichés d'abdomen sans préparation ne montrent aucune image anormale.

Cette malade posait donc alors le problème d'une septicémie à staphylocoques , vraisemblablement iatrogène (le cathéter de perfusion mis en culture contenait le même germe que les hémocultures) au cours d'une méningite tuberculeuse apparemment bien contrôlée.

L'état de la malade va s'aggraver rapidement :

- au point de vue neurologique : coma profond, yeux révulsés, rythme de Cheynes-Stokes, avec à l'EEG une détérioration globale à composante de pointes et d'ondes lentes sur les régions frontales et temporales, sans foyer organisé ni latéralisation ; tracé donc très irritatif et à tendance paroxystique. L'existence de pauses respiratoires au cours des heures suivantes conduira à la trachéotomie et à la ventilation assistée.

- au point de vue circulatoire : collapsus avec oligo-anurie qui contraindra à des apports liquidiens supérieurs à 3000 cc/24 h., avec corticothérapie et usage de vaso-presseurs. Sur le plan biologique l'urée sanguine qui était à 0,40 g/l le 18-1-69 monte très rapidement à 1,20 g/l le lendemain, tandis que la natrémie qui était à 137 mEq/l retombe à 128 mEq/l du fait des apports hydriques nécessaires importants pour combattre un état de choc gravissime.

La malade meurt le 19-1-69 dans un tableau de coma carus avec collapsus, hémorragie digestive extériorisée et anurie.

VERIFICATION ANATOMIQUE :

1 - ABDOMEN :

Péritonite par perforation ; un large ulcère aigu de la face antérieure du bulbe duodénal est ouvert en péritoine libre. Nombreuses petites érosions de la muqueuse duodénale voisine. L'estomac est oédémateux et congestif, sans ulcération. Grêle et colons normaux. Foie pesant 1245 g. : il est pâle et porte à la limite des lobes droits et gauche plusieurs petits infarctus blancs corticaux. Rate pesant 100 g.,

avec également plusieurs petits infarctus blancs corticaux ; aucun n'est suppuré. Pancréas d'aspect normal. SURRENALES : l'une d'entre elles, de taille normale, a dans son centre une petite formation bien ronde, calcifiée, dont l'aspect est identique à celui des phlébolithes pelviens. Du fait de sa présence la glande est abimée par les manipulations : elle semble cependant à peu près normale. L'autre glande; très légèrement augmentée de volume a sur sa face antérieure, un petit foyer fibreux déformant légèrement la corticale ; à côté de ce foyer siège un tout petit infarctus blanc dont la couronne hémorragique est particulièrement étendue. Le reste de la glande est d'aspect normal, bien coloré. REIN DROIT pesant 120 g., REIN GAUCHE-135 g ; ils sont d'aspect sensiblement normal, sans infarctus. Voies excrétrices d'aspect normal. Petit utérus, ovaires involués, mais tous deux très congestifs ; trompes normales. Aorte, veine cave inférieure et leurs branches sont normales et perméables.

2 - THORAX :

Plèvres libres. Poumon gauche 430 g., droit 610 g. ils ont tous deux l'aspect normal. Pas d'anomalies des éléments médiastinaux. Péricarde sans épanchement, coeur pesant 240 g. Sa morphologie d'ensemble est tout à fait normale ainsi que l'aspect du muscle cardiaque à la coupe, mais on relève d'une part une déhiscence du canal de Botal, d'autre part une endocardite mitrale. Il s'agit d'une végétation saillante, en bourgeon bien arrondi, non fissuré, dont le sommet seul est friable; elle est implantée sur la valve interne, n'intéressant absolument pas la face ventriculaire : dès ses limites le tissu valvulaire de la face antérieure est d'aspect normal, l'entourant complètement. Les cordages sont absolument normaux ainsi que le bord libre de la valve, l'autre valve mitrale et tous les autres appareils valvulaires. L'aspect est celui d'une endocardite bactérienne primitive de constitution probablement récente. L'examen bactériologique de la végétation a retrouvé un staphylocoque.

3 - CERVEAU :

Pas d'engagement. Pas de signes macroscopiques de méningite basilaire. Existence dans la région para-saggitale droite d'une infiltration large de3 cm environ, longue de 5 cm, atteignant le pôle frontal, évoquant un tuberculome. A la coupe, la lésion est bilatérale et se prolonge en arrière, des deux côtés par un ramollissement cortical du cyrus cingulaire, jusqu'au plan du thalamus. Il n'y a pas d'autres lésions macroscopiques. Le cervelet et le tronc cérébral sont normaux. Hypophyse de taille normale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE DES REINS ET DES SURRENALES :

- Les reins contiennent quelques micro-abcès corticaux contenant des staphylocoques ; ils sont peu modifiés en dehors d'eux.

- les surrénales sont congestives, il existe dans l'une d'entre elles une nécrose localisée du cortex, par infarctus.

Il paraît possible d'affirmer que, pendant les quinze premiers jours de son hospitalisation, cette malade a présenté un tableau biologique compatible avec le diagnostic de rétention hydrique inappropriée.

Certes, cette observation est très incomplète :

- la malade n'a pas été pesée ; les mesures de diurèse quotidienne sont sujettes à caution du fait d'un recueil parfois incomplet ;

- il n'y a aucune mesure des osmolalités plasmatiques et urinaires, ni même de mesure des densités urinaires ;

- les chiffres de l'hématocrite et des protides plasmatiques n'apportent pas d'arguments en faveur de la dilution, car la longueur de la période qui a précédé l'hospitalisation, période marquée par une altération de l'état général et probablement une certaine dénutrition, est telle qu'elle peut rendre compte du chiffre bas de la protidémie (54g/l).

- on ne peut absolument assurer l'intégrité du fonctionnement rénal et surrénal (nous y reviendrons d'ailleurs dans le cadre de commentaires plus généraux) puisque l'on ne dispose d'aucune mesure de clearance, d'aucun dosage statique et dynamique des stéroïdes surrénaliens. Cependant, on peut raisonnablement penser qu'au début de sa maladie, cette femme n'avait pas d'insuffisance rénale (absence de tous antécédents, d'hypertension, d'albuminurie et d'hématurie) et par ailleurs l'infection staphylococcique finalement responsable du décès n'est apparue que tardivement ; quant à l'endocardite mitrale découverte d'autopsie, elle est secondaire à la septicémie et n'avait donné lieu à aucune symptomatologie.

Cependant :

- contrastant avec l'absence complète de signes de déshydratation
- avec un état cardio-respiratoire normal ;
- avec des apports hydriques normaux, ou du moins nullement excessifs ; et des apports sodés relativement importants (170 mEq puis 212 mEq par jour).

	1	3	4	5	6	7	8	9	1.	12	14	15
URE		0,14		0,12	0,11	0,19	0,26	0,32	0,30	0,34	0,24	0,22
Na	126	110	110	122	127	128	134	136	136	138	138	137
K	3,1	3	3,6	3,5	3,1	4	4,3	4,1	3,9	3,3	3	3,7
Cl	93	79	74	87	93	103	106	105	104	108	102	106
HEM.T.						32			38			
PROT.		54		56	55	54	55	59	59	55	57	54
VOL.		1400	1200	800	1800	1000	800	600	1000	1400	1300	1100
UREE			6				6		10	18	16	
Na	116	98	55	62	116	46	26	117	138	40	117	
K	58	61	106	23	55	66	48	77	106	75	82	
GLUC.5%		2500	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1500	2000	2000	2000
Na	170	170	212	212	212	170	170	170	170	170	170	170

- DANS LE PLASMA:UREE en g/l;NA,K,Cl en mEq/l.;PROTIDES en g/l.
- DANS LES URINES:UREE en g/l;Na et K en milliéquivalents par 24heures.
- LES APPORTS:GLUCOSE à 5% en millilitres par 24 heures,Na en milliéquivalents par 24 heures.

On constate que l'hyponatrémie qui existait à l'entrée (126 mEq/l) s'accentue très rapidement (110mEq/l/ le troisième jour) et qu'elle s'accompagne surtout :

- d'un chiffre étonnament bas d'azotémie (0, 14 g/l.), chiffre qui va encore décroître avec l'aggravation de l'hyponatrémie pour atteindre 0, 12g/l puis 0, 11 g l ; chiffres tout à fait surprenants pour une malade de cet âge, présentant une affection sévère, fébrile et une dénutrition certaine.

- d'une conservation de la natriurèse,

- qu'enfin il ne semble pas exister de troubles évidents du métabolisme du potassium et qu'il n'existe cliniquement aucun signe d'insuffisance surrénale.

On constate surtout que sous l'effet de la restriction hydrique :

- il y a retour de la natrémie à des chiffres sub-normaux (138 mEq/l), retour qui se fait sans doute lentement mais encore faut-il dire que la restriction hydrique ne pouvait pas être stricte du fait des impératifs thérapeutiques qui exigeaient une voie veineuse.

- parallèlement à la remontée du chiffre de la natrémie on notera celle du chiffre de l'azotémie (0, 34 g/l lorsque la concentration du sodium sera de 138 mEq/l).

- la natriurèse restera élevée la plupart du temps, mais toujours inférieure aux apports ;

- et, cliniquement : une amélioration indiscutable, qui bien entendu mérite d'être appréciée en fonction du fait qu'une thérapeutique anti-tuberculeuse avait été instituée dès le premier jour d'hospitalisation, encore nous semble-t-il que l'amélioration est rapide d'une méningite tuberculeuse évoluant certainement depuis plusieurs semaines. Cette amélioration ne s'est accompagnée de l'apparition d'aucun signe de déshydratation : pli cutané, tension des globes oculaires, humidité de la langue, pression artérielle inchangés

Au total, cette observation mérite d'être discutée dans le cadre des rétentions hydriques inappropriées au cours de la méningite tuberculeuse : cette discussion sera menée en fonction des données de la littérature et des constatations de l'anatomopathologiste.

Avant d'aborder les commentaires que peut inspirer cette observation, il paraît utile de rappeler les résultats des recherches biochimiques concernant le liquide céphalo-rachidien et l'osmolalité sanguine au cours de la méningite tuberculeuse ; recherches entreprises au laboratoire de l'I. N. S. E. R. M. (J. J. POCIDALO) et qui

figurent dans la thèse de C. BAZIN (PARIS-1967). De ces constatation nous ne retiendrons ici que celles qui ont trait aux osmolalités et aux taux de sodium sanguins et céphalo-rachidiens.

Sur le tableau ci-joint, (p. 53)nous avons rappelé les résultats des seize premiers malades étudiés par BAZIN auxquels nous avons ajouté cinq autres malades dont les profils biologiques sont parfaitement conformes aux premières conclusions rapportées.

En matière d'osmolalité sanguine, la moyenne des résultats était égale à 264, 3 $\pm$ 9,0 ; dans le liquide céphalo-rachidien, la moyenne était égale à 260,6 $\pm$ 9 , 5 milliosmoles par litre. L'écart entre les deux milieux est donc variable, l'écart moyen étant de 3, 7 $\pm$ 2;5, ce qui est significatif à un seuil de P inférieur à 0, 01. BAZIN avait fait la comparaison à un lot de deux cent cinquante six témoins définis de la façon suivante :

- absence d'affection neuro-méningée,

- dans le liquide céphalo-rachidien, albumine inférieure à 0, 30 g/l, moins de trois éléments par millimètre cube.

- osmolalité plasmatique inférieure à 290 milliosmoles.

La moyenne de l'écart constaté entre les deux milieux dans le lot témoin était égale à 0, 65 $\pm$ 0, 25

CAS	OS. S	OS. U	OS. LCR	Na. S	Na. LCR	Urée S.
N°1				139, 5	130, 4	
N°2	268	208	256, 5	146, 9	132, 6	0, 55
N°3	270	609	265	144, 8	130	
N°4	275	718	261	137, 3	126, 1	0, 55
N°5	282		208	150, 8	141, 3	0, 45
N°6	269		269	146, 4	132, 6	0, 35
N°7	242		242	129, 7	124	0, 20
N°8	235		230	124, 8	119	0, 25
N°9	267		267	145	135	0, 35
N°10	271		271	147, 3	139, 1	0, 30
N°11	231	595	225	126, 4	118	0, 30
N°13	271		269	145, 9	135	0, 25
N°14	273		267	141, 6	134	0, 55
N°15	262		262	140, 3	130, 4	0, 35
N°16	288		289	155, 1	147, 8	0, 40
N°17	258	704	254	134	129	0, 60
N°18	274	400	266	139	138	0, 45
N°19	268	215	268	137	136	0, 20
N°20	273	946	271, 5	135	137	0, 10
N°21	266	496	261		140	

LES OSMALITES SONT EXPRIMEES EN MILLIOSMOLES PAR LITRE

LES TAUX DE SODIUM SONT EXPRIMES EN MILLIEQUIVALENTS PAR KILO D'EAU

(Sont encadrés les cas où les natrémies sont les plus basses)

Dans le tableau-cidessous figurent la moyenne des osmolalités sanguine et liquidienne et leur différence dans les cas de méningites tuberculeuses comparées aux moyennes établies dans le groupe témoin.

Sur ce tableau, on peut constater que dans le groupe des méningites tuberculeuses : l'osmolalité plasmatique moyenne est inférieure de 10 milliosmoles à celle du groupe témoin :

- 264,3 ± 9,0 pour les malades,

- 275,0 ± 1,4 pour les témoins.

L'osmolalité liquidienne moyenne est également inférieure de plus de 13 milliosmoles à celle des témoins.

- 260,6 ± 9,5 pour les malades,

- 274,3 ± 1,4 pour les témoins.

La différence d'osmolalité entre les deux milieux est supérieure à celle des témoins : dans le groupe des témoins, on observe entre plasma et liquide céphalo-rachidien, un écart moyen de 0,65 ± 0,25 ; cet écart est extrêmement faible puisqu'inférieur à un milliosmole mais significatif (P inférieur à 0,001). Dans le groupe des malades, l'écart moyen est de 3,7 ± 2,5 cet écart est significatif à un seuil de P inférieur à 0,01. De plus l'écart moyen du groupe des malades est significativement supérieur à celui des témoins (P inférieur à 0,01).

Observations	Osmolalité SANG	Osmolalité L. C. R.	Δ Osmolalité	P
Témoins n = 256	275,0 ± 1,4	274,3 ± 1,4	0,65 ± 0,25	< 0,001
Méningites tuberculeuses n = 15	264,3 ± 9,0	260,6 ± 9 5	3,7 ± 2,5	< 0,01

Comparaison des moyennes de l'osmolalité sanguine liquidienne et de la différence entre les deux milieux dans le groupe des témoins et dans celui des méningites tuberculeuses.

Il existe donc une hypo-osmolalité sanguine et liquidienne quasi-constante. La comparaison à un lot de témoins objective au cours de la méningite tuberculeuse une différence entre les deux milieux plus prononcés.

En matière de sodium, les résultats de BAZIN, exprimés en milliéquivalents par kilogramme d'eau figurent dans le tableau de la page suivante que nous lui empruntons.

Dans ce tableau sont représentés à gauche pour le sang, à droite pour le liquide céphalo-rachidien :

- l'osmolalité mesurée,
- l'osmolalité effective obtenue en soustrayant de l'osmolalité dite mesurée la participation osmotique du glucose et de l'urée.
- le sodium,
- le chlore.

I - Dans le sang :

Les résultats sont compris entre 124, 8 et 155, 1 milliéquivalents par kilogramme d'eau. La moyenne est de 141, 41 $\pm$ 5, 20 mEq/Kg d'eau.

II- Dans le liquide céphalo-rachidien : les résultats exprimés en milliéquivalents par kilogramme d'eau sont compris entre 118 et 147, 8. Le taux de sodium moyen dans le liquide céphalo-rachidien est de : 131, 9 $\pm$ 4, 7 mEq/Kg d'eau.

III -La différence entre les deux milieux se retrouve dans tous les cas, le taux de sodium est plus élevé dans le plasma que dans le liquide céphalo-rachidien. Mais cette différence est d'importance variable, comprise entre 5, 5 et 14, 3 mEq par litre d'eau. L'écart moyen est de : 9, 5 $\pm$ 1, 5 mEq/Kg. d'eau.

OBSERVATIONS	SANG Osmola. mesur.	SANG Osmola. effectiv.	SANG Na Kg/ eau	SANG Cl Kg/ eau	L C R Osmola. vraie	L C R Osmola. effectiv.	L C R Na Kg/ eau	L C R Cl Kg/ eau
n°1			139,5	105,6			130,4	105,8
n°2	268	240	146,9	99,8	256	238	132,6	104,4
n°3	270		144,8	103,0		265		
n°4	275	248	137,3	95,1	261	243	126,1	100,1
n°5	282	259	150,8	108,4	280	265	141,3	115,7
n°6	269	249	146,4	102,6	269	257	132,6	111,4
n°7	242	226	129,7	87,2	242	234	124,0	100,0
n°8	235	216	124,8	90,7	230	221	119,0	96,0
n°9	267	248	145,0	108,5	267	253	135,0	110,0
n°10	271	253	147,3	104,6	271	260	139,1	108,6
n°11	231	213	126,4	84,2	225	214	118,0	93,0
n°12	261	246	142,3	102,7	256	248	132,0	106,0
n°13	271	255	145,9	105,1	269	259	135,0	
n°14	273	240	141,6	99,8	267	246	134,0	107,0
n°15	262	241	140,3	107,5	262	249	130,4	112,8
n°16	288	263	155,1	112,9	289	271	147,8	124,1

OSMOLALITE MESUREE, OSMOLALITE EFFECTIVE, TAUX DE Na ET DE Cl, DANS LE SANG ET LE L. C. R. DANS LE GROUPE DES MENINGITES TUBERCULEUSES

IV- Les chiffres les plus bas dans le sang comme dans le liquide céphalo-rachidien correspondant aux hypo-osmolalités les plus prononcées.

V - La comparaison au lot témoin est rapportée sur le tableau ci-dessous.

OBSERVATIONS	SODIUM SANG	SODIUM L. C. R.	Δ SODIUM	P
Témoins = 256	149, 1 ± 0, 8	140, 7 ±0, 7	8, 4 ± 0, 4	< 0, 001
Méningites tuberculeuses = 14	141, 4 ± 5, 2	131, 9 ± 4, 7	9, 5 ± 1, 5	< 0, 001

Comparaison des moyennes des taux de sodium dans le sang, dans le liquide céphalo-rachidien, de la différence des taux de sodium entre les deux milieux dans le groupe des témoins et dans celui des méningites tuberculeuses. Δsodium = (Na plasmatique) - (Na L. C. R.)

L'écart moyen entre plasma et liquide céphalo-rachidien significatif dans les deux groupes est légèrement plus élevé chez les malades que chez les témoins mais cette différence n'est pas significative.

Le taux de sodium dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien est donc constamment abaissé chez les sujets atteints de méningite tuberculeuse. Le taux de sodium dans le liquide céphalorachidien est d'autant plus bas que l'hyponatrémie est plus prononcée. Dans les deux milieux les chiffres de sodium les plus bas, correspondent aux hypo-osmolalités les plus prononcées.

En ce qui concerne le chlore :

- dans les observations de méningite tuberculeuse rapportées par le même auteur (60), l'hypochlorémie accompagne toujours l'hyponatrémie ; de même chaque fois qu'il existe une hypo-osmolalité avec hyponatrémie, le taux de chlore dans le liquide céphalo rachidien est nettement inférieur à la normale;

- cependant, cette baisse du taux de chlore dans le

L. C. R. est un peu plus importante que celle du sodium par rapport à leurs taux sanguins respectifs : l'explication en est que les modifications du taux du chlore dans le L. C. R. dépendent de l'osmolalité effective et d'un éventuel remaniement de la colonne anionique ; la présence d'une acidité non volatile anormale du liquide céphalo-rachidien entraîne une perturbation des taux de bicarbonates et de chlore dans le même milieu : l'augmentation constante de la lactacidorachie au cours des méningites tuberculeuses justifie cette interprétation et explique les différences du rapport Na/Cl dans ces affections lorsqu'on les confronte aux résultats obtenus dans une série de témoins.

Ces faits étant bien établis, il demeure cependant de nombreuses obscurités quant à l'interprétation que l'on peut en donner et à l'usage que l'on peut en faire en clinique (mis à part leur très grande valeur diagnostique) :

1 - Certes il y a corrélation entre hypoosmolalité sanguine et hypoosmolalité du L. C. R. mais on ne sait expliquer l'écart entre les deux milieux car il persiste trop d'inconnues quant aux échanges sang-L. C. R.

2 - Cette hypoosmolalité est évidemment liée à la baisse du sodium (les résultats concernant le sodium plasmatique ou liquidien corroborent ce qui a été dit à propos de l'osmolalité) mais là encore les taux de sodium sont plus abaissés dans le L. C. R. . et le rapport concentration sanguine sur concentration liquidienne est supérieur à un. Ces faits n'ont pas reçu d'explication satisfaisante , malgré certains travaux cherchant à prouver une augmentation de la perméabilité au sodium de la barrière hémo-méningée au cours de la méningite tuberculeuse.

3) Donc l'hyponatrémie justifie l'hypoosmolalité, mais selon les auteurs cette hypoosmolalité est de signification différente.

- Certains auteurs pensent rattacher l'hyponatrémie à un mécanisme d'antidiurèse inappropriée : particulièrement de SOUZA (61) qui a étudié personnellement SIX cas chez des enfants ou de jeunes adolescents et a eu connaissance de deux autres cas qu'il cite (62) considère que ces observations sont compatibles avec l'hypothèse d'un "syndrome de Schwartz-Bartter" dans la méningite tuberculeuse et que la baisse des électrolytes dans le L. C. R. peut être expliquée de la même manière. Il ajoute cependant que "dans d'autres cas, une déperdition saline par vomissements ou par une insuffisance surrénalienne provoque une hyponatrémie par perte de sel qui doit s'accompagner de signes de contraction du volume de l'espace extra-cellulaire".

- Pour l'école de C. Bernard (Pocidalo- Bazin) cette hypothèse n'est pas confirmée (30), et l'hyponatrémie leur paraît pouvoir être liée à un processus endocrinien concernant la conservation rénale du sodium.

- Et de fait l'hyponatrémie est très fréquente au cours de la tuberculose et pas seulement dans ses localisations méningées ; d'autre part une insuffisance surrénale peut venir compliquer le cours de n'importe quelle forme de tuberculose ; cependant dans la majorité des cas observés l'authenticité de l'insuffisance surrénale n'est guère plus formelle que celle d'une éventuelle sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

L'impact clinique de ces hyponatrémies et de ces perturbations de l'osmolalité peut cependant être important :

1) Sur le plan diagnostique ;

2) Peut-être sur le plan pronostique, et nous insisterons sur le point suivant : une hypo-chlorurachie doit être interprétée en fonction de la natrémie et il nous semble légitime de dire que quel que soit l'explication physio-pathologique de ces phénomènes, ils exposent de toute manière à l'intoxication par l'eau puisqu'il y a hypoosmolalité et par conséquent la diététique de ces malades doit être spécialement attentive. D'autre part, il serait intéressant d'essayer de savoir si ces hyponatrémies ont en elles-mêmes une signification pronostique ou non ; nous pensons en particulier à une publication sur les formes graves de la méningite tuberculeuse ou les auteurs (63) rapportent huit cas comportant des chlorurachies très basses mais ou, malheureusement ne figurent aucune mesure de la natrémie,

Afin de situer notre observation dans ce cadre, nous soulignerons les points suivants :

1) L'examen histologique des reins n'a relevé aucune anomalie importante en dehors de quelques micro-abcès corticaux qui contenaient un staphylocoque, par conséquent ces lésions sont le fait de la septicémie responsable en dernier ressort du décès ; et on doit admettre qu'au moment ou s'installait l'hyponatrémie, il n'existait aucune atteinte rénale susceptible de l'expliquer ;

2) L'examen des glandes surrénales, par contre, note que l'une d'entre elles était anormale : congestive, augmentée de volume, porteuse d'un foyer fibreux cortical, et surtout d'un petit infarctus blanc dont la couronne hémorragique paraissait particulièrement étendue ; d'ailleurs l'examen histologique devait y découvrir une nécrose localisée du cortex. Dans la mesure ou l'on ne dispose pas d'examens biologiques spécifiques qui auraient pu permettre

d'affirmer l'intégrité, à tout le moins fonctionnelle des surrénales on ne peut rejeter le rôle éventuel de leur atteinte dans la genèse des troubles hydro-électrolytiques ; même si leur profil n'appuie pas cette hypothèse.

3) L'examen du cerveau a découvert l'existence d'une lésion para-saggitale droite se prolongeant en avant vers le lobe frontal droit, dont l'aspect est celui d'un tuberculome : son siège est d'ailleurs très habituel, de plus cette lésion s'accompagnait d'un ramollissement qui la prolongeait en arrière, des deux côtés, et qui occupait la région corticale du gyrus cingulaire jusqu'au plan du thalamus.

Des situations d'antidiurèse ont été fréquemment rapportées lors de processus expansifs intra-crâniens qu'il s'agisse de tumeurs, de métastases, de malformations vasculaires ; ils sont également fréquents dans les suites de la neuro-chirurgie et des traumatismes crânio-cérébraux (cf. 32). Ceci dit, la lésion que présentait notre malade n'a pas entraîné de signes évidents d'hypertension intra-crânienne : d'une part les anomalies qu'elle présentait ont notablement régressé sous restriction hydrique ; d'autre part il n'y avait ni céphalées, ni oedème papillaire, même débutant ; ni de signes ayant dans le contexte une quelconque valeur localisatrice (il n'était pas possible, au début d'interpréter l'existence d'un signe de Babinski bilatéral, au cours d'une méningite, comme évocateur d'une localisation para-saggitale ; d'ailleurs ils ont très vite disparu). Les signes électriques n'étaient pas non plus évocateurs : d'abord anomalies diffuses à prédominance bi-frontale, puis signes surtout frontaux gauches, mais à la phase terminale .

On sait que de nombreuses structures cérébrales interviennent dans la libération des hormones neuro-hypophysaires, et parmi elles on cite les régions du gyrus cingulaire et sous-thalamiques (59, 64). Il ne nous semble pas impossible que, par sa situation la lésion cérébrale aie pu être la première responsable de l'état de rétention hydrique qui a été observé au cours de l'évolution de cette affection. L'examen anatomo-pathologique est malheureusement trop peu documenté pour qu'on puisse apporter d'autres éléments d'appréciation d'une telle hypothèse.

Ainsi, ces différentes constatations permettent d'envisager la multiplicité des mécanismes à invoquer pour expliquer la survenue d'un état de dilution au cours d'une méningite tuberculeuse.

4) La corrélation entre l'hypoosmolalité et le degré d'altération de la conscience est ici bien difficile à étudier : il est certain qu'une grande hypo-osmolalité peut s'accompagner de troubles de la vigilance et de tout un ensemble de manifestations neurologiques qu'une intoxication par l'eau peut expliquer ; mais à l'inverse

comme le souligne Bazin, beaucoup de malades ont de nettes perturbations de la conscience sans qu'il soit relevé une baisse plus importante de l'osmolalité.

5) La variété des causes possibles de "dilution" au cours des méningites tuberculeuses oblige cependant à de particulières précautions dans l'établissement de leurs apports hydriques.

° ° °

OBSERVATION N°3

RETENTION HYDRIQUE INAPPROPRIEE

AU COURS D'UNE MENINGO-ENCEPHALO-RADICULITE

— —

DEP... J. M. 23 ans, agent P. T. T.

L'observation est la suivante : il s'agit d'un homme ayant pour antécédents d'une part un ptosis congénital opéré du côté droit et d'autre part une hépatite aigue comateuse contractée en Afrique du Nord en Décembre 1964 à l'occasion de son service militaire ; en Mars 1966 il n'en conserve aucune séquelle biologique.

La maladie débute brutalement le 27-3-66 par :

- des douleurs épigastriques extrêmement vives, émaillées de paroxysmes fréquents,
- des vomissements,
- un fébricule à 37°8

Un traitement symptomatique est alors prescrit (pansements gastriques et atropiniques) mais il est sans effet.

Dans la nuit du 27 au 28 les douleurs s'accentuent, le malade est agité, anxieux et dépressif.

Il est hospitalisé dans la journée du 28 à l'hôpital intercommunal de Créteil, où l'on note :

- les douleurs épigastriques irradiant vers la région costo-lombaire gauche, la fièvre à 38°-38°5, un examen cardio-respiratoire en tous points normal (pression artérielle à 13-7, le pouls est en rapport avec la température).

- L'examen neurologique gêné par un état de somnolence permanent ne relève aucune anomalie des réflexes, de la force musculaire et de la sensibilité ; il n'existe pas de syndrome méningé.

- La palpation de l'abdomen réveille une douleur surtout sous-costale et costo-lombaire gauche ; il n'y a ni vomissements, ni nausées, ni troubles du transit.

- Les radios pulmonaires et d'abdomen sont normales.
- Les examens biologiques : Globules rouges : 4. 400. 00 Globules blancs : 7. 100, dont 74% de polynucléaires neutrophiles. Les chiffres d'amylasémie et d'amylasurie sont normaux, la cuti est négative, le bilan hépatique normal.

Le 30. 3, la fièvre est de 38°5 , l'état clinique inchangé. Les urines ne contiennent ni sels ni pigments biliaires, ni sucre ni albumine.

Le 31. 3, alors que la température est à 38°9, apparition d'une faiblesse des membres inférieurs entraînant plusieurs chutes, l'asthénie va croissant, comme les troubles psychiques où alternent excitation et abattement avec idées de suicide. Les douleurs abdominales par contre se sont atténuées.

Le 1. 4 : l'agitation est très intense, il y a apparition de céphalées en casque très vives et de myalgies diffuses. L'examen neurologique relève une atteinte de la force musculaire aux deux membres inférieurs, une diminution franche de l'intensité des réflexes ostéo-tendineux dans les mêmes territoires, des paresthésies buccales avec gêne à la mastication mais sans troubles de la déglutition.

- Une ponction lombaire retire un liquide clair, hypertendu, contenant :

. 6, 40 g/l de chlorures,
. 0, 42 g/l de glucose,
. 1, 45 g/l d'albumine

72 éléments dont 87% de lymphocytes.

Le 2. 4 : installation d'une paralysie faciale gauche périphérique et abolition des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs.

Le 3. 4 : devant l'existence d'un encombrement respiratoire débutant avec grésillement bucco-pharyngé et gêne respiratoire, le malade est adressé à la clinique de réanimation neuro-respiratoire de l'Hôpital Claude- Bernard.

EXAMEN A L'ENTREE LE 4. 4. 1966 :

- La fièvre est à 38°, la pression artérielle à 11-6, le pouls à 92.

- L'examen cardio-respiratoire et celui de l'abdomen sont normaux.

- Il existe une très grande obnubilation, avec désorientation temporo-spatiale, céphalées et myalgies intenses. L'examen neurologique note l'existence de la paralysie faciale gauche, la force musculaire est très diminuée aux membres inférieurs, conservée aux membres supérieurs. Il existe une hyperesthésie cutanée sans autre trouble de la sensibilité superficielle ou profonde. Tous les réflexes ostéo-tendineux sont abolis, les réflexes cutanés plantaires se font en flexion. Le syndrome méningé est discret mais il existe une rétention d'urines et un signe de Lasègue bilatéral à 60° ; de plus le rythme respiratoire paraît irrégulier.

Le 5.4, les troubles psychiques se sont encore aggravés (agitation, délire confuso-onirique). L'état clinique est par ailleurs identique . Une ponction lombaire ramène un liquide clair, hypertendu contenant :

. 0,55 g/l de glucose,
. 0,60 g/l d'albumine,
.87 mEq/l de chlore,
. 109mEq/l de sodium,
et 7 éléments (lymphocytes).

Les anomalies biologiques figurent sur le tableau ci-joint ; elles conduisent à la restriction hydrique et c'est sous ce régime que se fera l'évolution des jours suivants.

Le 7-4 , malgré ces mesures (sur lesquelles nous reviendrons) l'état de conscience s'est aggravé et confine au coma, seules les incitations fortes obtiennent un mouvement de défense. La stase pharyngée très marquée, l'impossibilité de la toux et la présence de râles d'encombrement dans les deux champs pulmonaires manifestement secondaires à cette stase font porter l'indication de la trachéotomie.

Le 8-4 la ponction lombaire retire un liquide normotendu contenant :

. 0,60 g/l de glucose,
. 0,70 g/l d'albumine,
. 105mEq/l de chlore,
. 116mEq/l de sodium,
8 éléments (lymphocytes).

Du 8-4 au 13-4, l'amélioration sera rapide :

- marquée par une perte de poids spectaculaire (plus de huit kg).

- céphalées et myalgies disparaissent,
- de même les troubles de la conscience s'amendent rapidement; le 13-4 elle est tout à fait normale.

Le 13-4 le liquide céphalo-rachidien contient encore 0,70 g/l d'albumine et 51 lymphocytes /mm3, mais la force musculaire est redevenue normale et seuls persistent l'aréflexie tendineuse et la paralysie faciale gauche ; de plus on est frappé de l'absence totale de sueurs.

L'évolution ultérieure se fera vers la guérison quasi-complète puisque le 10-5 ne persiste que la paralysie faciale ; les bilans biologiques sont à cette date strictement normaux. Le malade sort du service le 27-5, seule séquelle de cette affection : une très discrète parésie faciale gauche, qui d'ailleurs a disparu en Juin 1966, période à laquelle il a été revu pour bilans cliniques et biologiques de contrôle qui se sont révélés normaux.

° ° °

Cette observation nous paraît exemplaire du tableau biologique, clinique et des risques évolutifs des rétentions hydriques inappropriées.

SUR LE PLAN METABOLIQUE SE TROUVENT ASSOCIEES :

1 - Une hyponatrémie qui était à 120 mEq/litre le jour de l'entrée du malade au centre de réanimation (c'est-à-dire au septième jour de la maladie) mais qui existait vraisemblablement auparavant puisque trois jours plus tôt le liquide céphalo-rachidien contenait 6,40 g/litre de "chlorures". Cette hyponatrémie s'est rapidement accentuée, du fait d'un apport hydrique excessif (sur lequel nous reviendrons) et le troisième jour elle atteignait 106 mEq/litre. Cette hyponatrémie qui va en s'accentuant s'accompagne d'une chute du chiffre de la protidémie (de 72 g/l à 60 g/l) et de celui de l'hématocrite (de 45% à 39%), cette variation parallèle est à retenir. De plus l'azotémie reste normale, voire basse (0,25 g/l.) : cet ensemble permet d'affirmer la nature dilutionnelle de l'hyponatrémie.

2 - Cette hyponatrémie s'accompagne d'une hypo-osmolalité plasmatique : 209 mOsm/litre pour une natrémie de 106 mEq/litre.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
POIDS			59,7	58,5	57,8		55,6			51;1		
Urée g/l	0,30	0,25	0,25	0,30	0,25	0,25	0,30	0,20	0,25		0,40	0,45
Na mEq/l	120	112	106	109	110	116	121	128	130		136	134
Cl mEq/l	89	80	77	80	82	91	93	94	97		105	99
K mEq/l	5,1	3,9	3,8	3,6	2,8	3,5	4,2	3,8	3,6		4,5	4,1
Ht %	45	40	40	39	38	39	36	34	34		37	36
Prot. g/l	72	60	63	59	57	58	53	55	60		65	68
Osmol			209			227					258	
Urée g/l	34	17	16	22	15	15	13	14	15	19	19.	15
Na mEq/j	60	230	237	132	157	187	148	223	336	275	152	115
K mEq/j.	55	110	76	52	38	52	55	46	42	66	40	65
Densité U.	1021	1019	1019	1022	1016	1016	1020	1018	1020	1015	1023	1021
Osmol. U.			788	725	964	723	869	737	790	888	997	774
Vol. U.	900	2200	1300	1200	1100	1100	1350	1300	1400	1000	1050	1200
Eau ml/j.	1500	3850	1000	1150	1100	1100	1000	1000	1000	1000	1000	
Na mEq/j.	76,5	272	255	289	272	289	272	272	272	272	272	
KmEq/j.												

3- Face à ces éléments , on constate :

- la conservation de la natriurèse, voire son augmentation au cours des deux premiers jours, période ou la non-limitation des apports équivaut à une charge hydrique.

- la persistance d'une concentration des urines face à l'hypo-osmolalité plasmatique : ce même jour, l'osmolalité urinaire est de 788 mOsm/litre et la densité urinaire de 1019, les urines ne sont donc pas diluées. C'est là le désordre fondamental, qui prouve l'existence d'un état d'activité antidiurétique inappropriée.

4 - Il n'existe aucune anomalie fonctionnelle rénale : clearance de l'urée et de la créatinine sont normales, il n'existe pas non plus de signes biologiques d'insuffisance surrénale : 17 cétostéroïdes et 17 OH stéroïdes sont à des taux respectifs dans les urines des 24 heures de : 10, 40 mg et 4, 15 mg. Notons que l'aldostéronurie (quoique faite en dehors de la période de grand désordre est de 4, 8 y/24 heures, élimination normale chez l'adulte).

5- L'état du malade n'a pas permis la réalisation d'études dynamiques, cependant comme nous le disions plus haut, les deux premiers jours de l'hospitalisation ont comporté des apports hydriques importants assimilables, dans une certaine mesure à une charge hydrique. On a vu alors l'hyponatrémie s'accroître tandis que la natriurèse des 24 heures s'élevait jusqu'à atteindre le niveau des apports (237 mEq/24 h. pour des apports de 255 mEq).

L'institution de la restriction hydrique a entraîné un retour progressif à la normale des principaux paramètres considérés encore faut-il noter qu'il a fallu une quinzaine de jours soit la regression des principaux signes neurologiques, pour que tout rentre dans l'ordre. En effet, sous restriction hydrique, on voit l'évolution suivante des clearances osmolaires et de l'eau libre :

- jour 2
. Na 112 mEq/l
. Cosm= 4, 87
. Tch2o = -3, 67

- jour 6 :
. Na 116 mEq/l
. CoSm = 3, 18
. Tch2o = -2, 18

- jour 11 :
. Na 136 mEq /l.
. CoSm = 2, 8
. Tch2o =-2, 04

Cette persistance d'une clearance de l'eau libre négative alors que la natrémie est pratiquement revenue à la normale, s'accompagne de larges fluctuations de la natriurèse qui reste cependant élevée pendant toute cette période. Il est possible que l'établissement d'une restriction hydrique plus stricte aie pu raccourcir cette évolution.

SUR LE PLAN CLINIQUE, nous considérerons deux choses : les effets de la rétention hydrique inappropriée, particulièrement caricaturaux et la nature de l'affection causale.

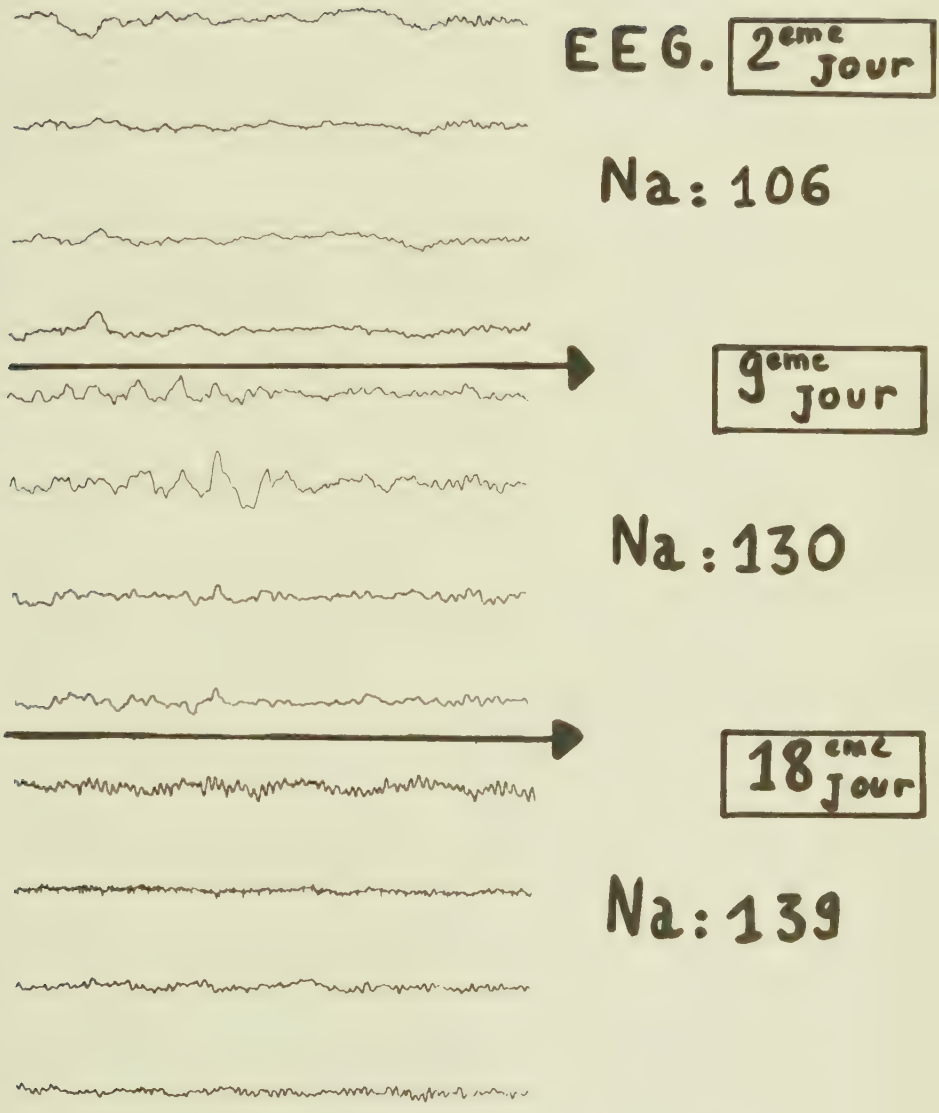
1- On peut ainsi rappeler tous les signes cliniques classiques de l'intoxication par l'eau : sont apparus progressivement et successivement des vomissements, des troubles psychiques, une grande asthénie alors que les signes neurologiques proprement dits ne faisaient qu'une timide apparition , une somnolence, puis une aggravation des troubles du comportement avant que ne s'installent obnubilation et coma. Il faut souligner que malgré l'institution de la restriction des apports au deuxième jour de l'hospitalisation tous ces signes se sont accentués ce qui confirme le caractère insuffisamment strict de cette restriction et que, l'apparition des troubles respiratoires (hyperventilation et encombrement non expliqués par un trouble de la déglutition) a coïncidé avec l'hyponatrémie la plus marquée ; c'est ce jour là qu'il fallut recourir à la trachéotomie et à la ventilation assistée.

2 - Sous restriction des apports, on notera :

- une perte de poids considérable : Quatre kilogs en quatre jours, tandis que le faciès du malade se modifie ; alors qu'il était méconnaissable selon ses proches tant il était bouffi, il redevient semblable à ses photos antérieures...

- les troubles de la conscience qui ont été jusqu'à justifier une trachéotomie ont régressé parallèlement à l'évolution de la natrémie, si bien que l'on peut se demander s'ils n'ont pas été exclusivement dus à l'intoxication par l'eau. A l'appui de cette hypothèse la disparition complète de tous les signes éventuellement interprétables comme encéphalitiques, jusques et y compris les signes électroencéphalographiques dont l'évolution est celle que l'on décrit habituellement au cours des intoxications par l'eau (26).

- rappelons qu'au cours de cette évolution il n'est apparu à aucun moment le moindre signe de déshydratation.


EEG.
2eme jour
Na: 106
9eme jour
Na: 130
18eme jour
Na: 139

3 - Il est d'autant plus difficile d'étiqueter cette affection que, comme nous le disions, les signes d'"encéphalite" paraissent en réalité être le fait d'une véritable encéphalopathie métabolique.
Pour le reste, la neuropathie est certaine, de type périphérique ; il s'agit sans doute d'une "méningo-radiculo-névrite" proche du syndrome de Guillain-Barré et qui, en tout état de cause n'a pas fait sa preuve : il ne s'agissait ni d'une porphyrie (porphyrines et porphobilinogène urinaires négatifs) et les enquêtes virologiques n'ont pas abouti (tout comme la recherche d'une maladie de système.)

En l'occurence le diagnostic étiologique est de peu d'importance face aux extraordinaires proportions qu'ont pris, chez ce sujet les manifestations cliniques et biologiques d'une rétention hydrique inappropriée.

° ° °

CONCLUSIONS

— —

Sous l'appellation : "RETENTIONS HYDRIQUES INAPPROPRIEES", nous avons réuni quelques exemples d'états d'hyponatrémie avec dilution et natriurèse conservée.

I - Ces états se définissent par une hyponatrémie de degré variable, face à laquelle persiste une natriurèse franche ; et ceci en l'absence reconnue :

- de spoliation sodée,
- de troubles graves du métabolisme du potassium,
- de signes cliniques de déshydratation,
- de perturbations hémodynamiques fondamentales ;

mais surtout sans signes cliniques ou biologiques :

- d'insuffisance rénale, surrénale et hépatique.

La juxtaposition de ces éléments permet de classer ces états dans le cadre des hyponatrémies avec dilution.

II - L'élimination de tout apport d'eau antérieur inadapté au poids du sujet joint à la pratique rigoureuse des bilans hydro-électrolytiques d'entrée et de sortie et aux pesées régulières, sont des points capitaux. Dans ces conditions, la mesure simultanée des osmolalités plasmatiques et urinaires met en évidence la persistance d'une concentration des urines en présence d'une hypo-osmolalité plasmatique : la clearance de l'eau libre reste négative, quel que soit le régime hydrique auquel est soumis le malade.

Ces éléments prouvent qu'il y a conservation d'un état d'activité anti-diurétique.

III - Les faits rapportés ont été observés au cours de l'évolution d'affections qui, sinon toujours d'essence neurologique ; partagent dans tous les cas les caractères suivants :

- elles ont eu, en dehors de tout critère nosologique, une expression principalement "nerveuse".

- elles ont entraîné des désordres suffisamment graves pour que ces malades soient traités et surveillés en milieu

spécialisé (Centre de Réanimation H. Lassen-Hôpital Claude Bernard)

IV - Pratiquement :

1 - Ce diagnostic peut et doit être soulevé aisément (signes cliniques d'intoxication par l'eau-voire simplement absence de signes cliniques de déshydratation contrastant avec le tableau biologique décrit).

2 - Il est difficile de faire la part, devant des symptômes tels que troubles psychiques ou crises comitiales, de ce qui revient à la rétention hydrique et de ce qui est le fait de la maladie causale.

3 - L'incidence des phénomènes d'intoxication par l'eau est mal connue. On sait mal aussi si la correction de ces troubles peut dans certains cas améliorer ou faire disparaître certains signes faisant partie du tableau traditionnel de l'affection considérée.

4 - Dans tous les cas, ces phénomènes ont disparu avec la guérison de la maladie.

5 - Ces états relèvent d'une conduite thérapeutique simple : la restriction liquidienne qui ramène la natrémie à la normale et restreint la fuite urinaire du sodium-complétant ainsi les critères de ce syndrome.

V - Théoriquement :

1 - Compte tenu qu'il s'agit de malades graves, dont il est difficile d'assurer l'intégrité du fonctionnement rénal et surrénal, l'ensemble de ces faits se rapproche étroitement de ceux qui ont été décrits par SCHWARTZ et coll. qui sont habituellement calqués sur un phénomène de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

2 - Il faut souligner cependant que :

- seule l'introduction en pratique courante des techniques de dissection isotopique et surtout le dosage direct de l'hormone antidiurétique (et non pas seulement d'une "activité" antidiurétique) peut résoudre les problèmes posés par ces états : à savoir, s'agit-il d'une présence anormale à des taux non physiologiques de vasopressine ou d'une substance d'activité identique (ce qui semble être le cas des "vrais" syndromes de SCHWARTZ-BARTTER) ou bien, n'y a -t-il qu'une sécrétion inadaptée dont le mécanisme est complexe, et, au demeurant, très loin d'être exempt d'obscurités.

VI - Quoiqu'il en soit, il nous paraît important d'insister sur les points suivants :

- l'appartenance nosologique des états de rétention hydrique inappropriée se place au second plan, derrière leur intérêt clinique dans l'évolution d'affections aussi diverses que : les polyradiculonévrites, les méningo-encéphalites de tous ordres (en particulier tuberculeuses).

- il paraît d'ailleurs nécessaire sous cet angle, d'établir un protocole d'étude des phénomènes d'antidiurèse afin d'en apprécier définitivement :

- la fréquence,
- la valeur diagnostique et/ ou pronostique,
- et la signification physio-pathologique

° ° °

Vu le Président de Thèse

M. VIC-DUPONT

Vu le Doyen

G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

(1) WYNN V. ROB C. G.
Water intoxication : Differential diagnosis of hypotonic syndromes. Lancet, 1, 587, 1954 ; Metabolism, 5 490, 1956.

(2) VAN HARREVELD A. COLLEWYN H. MALHOTRA S. K.
Water, electrolytes and extracellular space in hydrated and dehydrated brains. Amer. J. Physiol. 210, 251-256, 1966.

(3) WASTERLAIN C. G. POSNER J. B.
Cerebral edema in water intoxication. Arch. Neurol, 19, 1, 71-87, 1968.

(4) BAXTER C. F. ORTIZ C. L.
Amino-acids and the maintenance of osmotic equilibrium in brain tissue. Life Sci. 5. 2321, 1966.

(5) HOLLIDAY M. A. KALAYCI M. N. HARRAH J.
Factors that limit brain volume changes in response to acute and sustained hyper and hyponatremia. Journ. Clin. Invest. 47, 1917-1928, 1968.

(6) LEAF A. BARTTER F. C., SANTOS R. F. WRONG O.
Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. J. Clin. Invest 32, 868 1953.

- JAENIKE J. R. WATERHOUSE C.
The renal response to sustained administration of vasopression and water in man. J. Clin. Endocrinol., 21, 231, 1961.

(7) PAPPIUS H. M. OH J. H. DOSSETOR J. B
The effects of rapide hémodialysis on brain tissues and cerebrospinal fluid in dogs. Can. J. Physiol. 45, 129. 1967.

(8) RICHET G. VACHON F.
Les comas chez les urémiques. Rev. Prat.,

16, 28, 3793-3802. 1966.

(9) GOLBERG M. REIVICH M.
Studies on the mechanism of hyponatremia and impaired water excretion in myxedema
Ann. Int. Med., 56,120, 1962.

(10) RAYMOND J. P.
Etats d'antidiurèse avec hyponatrémie au cours des hypothyroïdies . Presse Méd . 76, 50, 2377-2378, 1968.

(11) ROHMER F. KURTZ D.
Les crises d'épilepsie de cause métabolique.
Rev. Prat. 18, 29 : 4287-4296, 1968.

(12) HOGAN G. R. DODGE R. P. GILL S. R. MASTER S. SOTOS J. F.
Pathogenesis of seizures occuring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic.
Pediatrics, 43, 1, 54-64, 1969.

(13) DUGAN S. HOLLIDAY M. A.
Water intoxication after voluntary fluid ingestion
Pediatries. 39, 3, 418-420, 1967.

- MURPHYS F. J. ZELMAN S.
Water metabolism and the psychiatric patient.
J. Urol., 92, 60, 1964.

-BULHER V. K. SAVARY A.
Water intoxication in a cretinoid infant.
J. Clin. Endocrinol., 26, 111, 1966.

(14) LANGGARD H. SMITH W. O.
Self-induced water intoxication without predisposing illness. New England J. Med, 266, 378, 1962.

(15) HOBSON J. A. ENGLISH J. T.
Self-induced water intoxication.
Ann. Int. Med., 58, 324, 1963.

(16) NICKMAN S. L. BUCKLER J. M.H.. WEINER L. B.
Further experiences with water intoxication.
Pediatrics, 41, 149-151 ; 1968

(17) MARX G. F. KOENIG J. W. ORKLIN L. R.
Dilutional hypervolemia during transurethral resection of the prostale. J. A. M. A. 174, 1834, 1960.

(18) ZISKING A. GILLIS S. S.
Water intoxication following enemas.
Amer. J. Dis. Child., 96, 699, 1958.

(19) BEAUFILS F.
Les suites opératoires précoces de la chirurgie supra-hypophysaire. Thèse Paris, 1968.

(20) SELF J.
Water intoxication induced by oxytocin administration. Am. J. M. Sc., 252, 573-74, 1966.

- LEVENTHAL J. M. REID D. E.
Oxytocin water intoxication with grand mal convulsions. Am. J. Obst. Gynec., 102, 310-11, 1968

(21) VIC-DUPONT, VACHON F.
Symptômes cliniques de l'hyponatrémie,
Journées de réanimation respiratoire. 1965, 133-142
(Arnette)

(22) DODGE P. R., CRAWFORD J. D., PROBST J. H.
Studies in experimental water intoxication.
Arch. Neurol. 3, 513, 1960.

(23) KATZMAN R.
Electrolyte distribution in mammalian central nervous system. Are glia high sodium cells ? Neurology, 11, 27, 1961.

(24) MEYER J. S. GOTOH F. FAVALE E.
Cerbral metabolism during epileptic seizures in man
EEG. Clin . Neurophysiol. 21, 10, 1966.

(25) LOGOTHETIS J.
Neurologic effects of water and sodium disturbances : Hyponatremic syndromes and changes in blood volume.
J. Post. Grad. med., 40, 621-630, 1966.

(26) FRIIS, HANSEN.
EEG findings in an infant with water intoxication and convulsions incident to hyponatremia. EEG. Clin. Neurophysiol. 4, 19, 387-398, 1965.

- STAFFORD R. W.
EEG. Clin. Neurophysiol. 6, 23, 92, 1967.

(27) BRICAIRE H. SALTIEL H. HANOUNE J.
Le syndrome de Schwartz-Bartter :

problèmes physiopathologiques. Presse Méd., 75, 1, 11, 16, 1967.

(28)LINQUETTE M. FOSSATI P. LEFEBVRE J.
Syndromes d'hypersécrétion post-hypophysaire et syndrome de Schwartz-Bartter. Rev. Prat. 19, 15, 2297-2315, 1969.

(29)POCIDALO J. J. EMILE J.
Conduite à tenir devant une hyponatrémie. Journées de réanimation respiratoire, 1965, 143-150. Arnette Edit.

(30)POCIDALO J. J. POYART. C.
Les hyponatrémies avec antidiurèse inappropriée. Journée de réanimation respiratoire, 1965, 110, 132, Arnette édit.

(31) GRANTHAM J. J. BROWN R. W. SCHLOERB P. R.
Asymptomatic hyponatremia and bronchogenic carcinoma : the deleterious effects of diuretics. Am. J. M. Sc., 249, 273, 1965.

(32) BARTTER F. C. SCHWARTZ W. B.
The inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am. J. M. 42, 5 , 790-806, 1967.

(33)LEE W. Y. GRUMER H. A. BRONSKY D. WALDSTEIN S. S.
Acute water loading as a diagnostic test for the inappropriate ADH syndrome. J. Lab. Clin. Med. 36 351, 1964.

(34)CORT J. H. LICHARDUS B.
Natriuretic hormone. Nephron, 5, 401-409, 1968.

- BANK N. KOCH K. M. AYNEDJIAN H. S. ARAS M.
Effect of changes in renal perfusion on the suppression of proximal tubular sodium reabsorption due to saline loading. J. Clin. Invest., 48, 271-283, 1969.

RECTOR F. C. MARTINEZ-MALDONADO N. A., KURTZMAN J. C. SELLMAN J. C. OERTHER F. SELDIN D. W.
Demonstration of a hormonal inhibitor of proximal tubular reabsorption during expansion of extra cellular volume with isotonic saline . J. Clin. Invest. 47, 761, 1968.

- BRENNER B. M. BENNETT C. M. BERLINER R. W.
The relation ship between glomerular filtration rate

and sodium reabsorption by the proximal tubule of the rat nephron. J. Clin. Invest., 47, 1358, 1968.

(35)BERLINER R. W. DAVIDSON D. G.
Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. J. Clin. Invest. 36, 1416, 1957.

(36)GOLDBERGER E.
A primer of water electrolytes and acid-base syndrome. Philadelphia, 1962, Lea and Febiger.

(37)DE SOUSA R. C.
Effet diurétique de l'acide éthacrynique au cours des états d'hypervasopressinismes. Rev. Franc. Etud. clin. Biol. 11, 189-192, 1966.

(38)IVY H. K.
The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Med. Clin. N. Am., 52, 4, 817-826, 1968.

(39)LIPSMEYER E., ACKERMAN G. L.
Irreversible brain damage after water intoxication. J. A. M. A. 196, 286-88, 1966.

-COOKE R. E.
The problem of water intoxication in pediatrics and surgery. J. Okla. Med. Assoc. 53, 314-19, 1960.

-VULYCHEV A. V.
On death as a result of water intoxication. Judebnomed. Ekspert. 8, 49-50, 1965.

(40)HELLMAN E. S. TSCHUDY D. P. BARTTER F. C.
Abnormal electrolytes AND WATER METABOLISM IN ACUTE INTERMITTENT PORPHYRIA. Im. J. Med. 32, 734, 1962.

-NIELSEN B. THORN A. N.
Transient excess urinary excretion of antidiuretic material in acute intermittent porphyria with hyponatremia and hypo magnesemia. Am. J. Med. 38, 345-58, 1965.

(41)CARTER N. W. RECTOR F. C. SELDIN D. W.
Hyponatremia in cerebral disease resulting grom S. I. A. D. H. New. Eng. J ; Med., 264, 67, 1961.

(42)KLEEMAN C. R., RUBINI M. E., LAMDIN E. EPSTEIN F. H.
Studies on alcohol diuresis. II. The evaluation of ethyl alcohol as an inhibitor of the neurohypophysis.
J. Clin. Invest., 34, 448, 1955.

(43)MANGOS J. A., LOBECK C. C.
Studies of sustained hyponatremia due to central nervous system infection. Pediatrics ; 34, 503, 1964.

(44)SLADEN A. LAVER M. B. PONTOPPIDAN H.
Pulmonary complications and water retention in prolonged mechanical ventilation. New Engl. J. Med. 279, 448-453, 1968.

(45)TRAEGER J. ZECH P.
Conscience, déshydratation et intoxication par l'eau. Rev. Prat. 16, 28, 3805-3820, 1966.

(46)GAUER O. H.
Osmocontrol versus volocontrol. Fed. Proc. 27, 5, 1132-7, 1968.

(47)SHARE L.
Vasopressin, its bioassay and the physiological control of its release. Am. J. Med. 42, 5, 701-712, 1967.

(48)FOURMAN P. LEESON P. M.
Hypernatremia and hyponatremia with special reference to cerebral disturbances. Ciba foundation symposium on aging : water and electrolyte metabolism in relation to age and sex, Boston : Little Brown and co., 36-61, 1958.

(49)COOPER W. C. GREEN I. J. WANG S. P.
Cerebral salt wasting associated with the Guillain-Barré syndrome. Arch. Intern. Med. 116, 1, 113-119, 1965.

(50)POSNER J. B. ERTEL N. H. KOSSMAN R. J. SCHEINBERG L. C.
Hyponatremia in acute pplyneuropathy : four cases with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Arch. Neurol. 17, 530-542, 1967.

(51)BAISSET A. MONTASTRUC P.
La régulation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique neuro-hypophysaire. in Vasopressine et hypervasopressinismes réactionnels. Sandoz Editions, 23-40, 1969.

(52)WOODS W. H. HOLLAND R. C. POWELL E. W.
Connections of cerebral structures functioning in neurohypophysial release. Brain Res. 12, 1, 26-47, 1969.

(53)PERLROTH M. G., TSCHUDY D. P. MARVER H. S. et al.
Acute intermittent porphyria. Am. J. Med. 41, 149, 1966.

(54)HAYMAKER W. KERNOHAN J.
The Landry-Guillain-Barré syndrome. A clinicopathological report of fifty fatal cases and a critique of the literature. Medicine (Baltimore) 28, 59, 141, 1949.

(55)BIRCHFELD R. I. CHENG-MEI-SHAW.
Postural hypotension in the Guillain-Barré syndrome Arch. Neurol. 10, 149-157, 1964.

(56)RAVN H.
The landry-Guillain-Barré syndrome ; Acta neurol. Scand. Supp. 30, 43, 1967.

(58)BERGLUND. ANDERS.
Polyradikulonevriter. Nord. Med. 52, 1091-1095, 1954.

(59)WOODS J. W. BARD P. BLEIER R.
Functional capacity of the deafferented hypothalamus. J. Neurophysiol. 29, 751-767, 1966.

(60)BAZIN C.
Thèse, Paris, 1967.

(61)SOUSA de R. C. MACH R. S.
Syndromes d'antidiurèse inappropriée avec hyponatrémie par dilution. Actualités néphrologiques de l'hôpital Necker. 283, 1965, Paris.

(62)PFENNINGER A. NOUSPIKEL P.
Cités in (61).

(63)DUREUX J. B. JEANDIN F. DAVID M.
Les formes graves de la méningite tuberculeuse. Ann. Med. Nancy, 6, 812-826. 1967.

(64)BEYER C. F., ANGUIANO G. L. MENA F. J.
Oxytocin release in response to stimulation of cingulate gyrus-Amer. J. Physiol. 200, 625-27, 1961.

° ° °